

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA KANDAKİ NİTROTRÖZİN VE  
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif ARIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Fatih TEMİZ**

**KAHRAMANMARAŞ - 2016**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA KANDAKİ NİTROTRÖZİN VE  
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif ARIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Fatih TEMİZ**

**KAHRAMANMARAŞ - 2016**

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

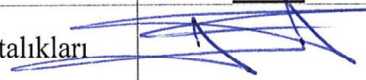

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Elif ARIK tarafından hazırlanan "Akut Civa İntoksikasyonunda Kandaki Nitrik Oksit ve Nitrotrozin Düzeyleri" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Fatih TEMİZ

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak .../.../2016 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Doç. Dr. Fatih TEMİZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇETİNKAYA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Üye	Prof. Dr. Mehmet KESKİN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / ... / 2016

.....

.....

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

Tezimin konusunda bana yol gösteren ve hiçbir yardımı esirgemeyen, yoğunluğu içerisinde kıymetli zamanını bana ayıran değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz Dilber ve Doç. Dr. Fatih Temiz' e, ne zaman ihtiyacım olsa yardımına koşan değerli ağabeyim Uzm. Dr. Olcay Güngör' e,

Eğitimim boyunca, bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, eğitimimizi her şeyin üstünde tutan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Davutoğlu, Prof. Dr. Şeref Olgar, Doç. Dr. Ekrem Güler, Doç. Dr. Mesut Garipardıç, Doç. Dr. Tevfik Demir, Doç. Dr. Can Acıpayam, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Çetinkaya, Yrd. Doç. Dr. Sadık Yurttutan, Yrd. Doç. Dr. Tahir Dalkıran' a,

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında yardımcı olan değerli hocam Biyokimya AD Doç. Dr. Ergül Belge Kurutaş ve asistanları Meltem ile Şeyma' ya,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım değerli uzman abla ve ağabeylerim Dr. Özlem Gül, Dr. Füheda Hüdayioğlu, Dr. Ahmet Köse, Dr. Yöntem Yaman, Dr. Ahmet Kağan Özkaya, Dr. Serkan Kırık, Dr. Yasemin Çoban' a ,

İhtisas eğitimi aldığım süre boyunca bana arkadaştan öte kardeş olan ve hep öyle kalacak olan Dr. Oya Kireker Köylü, Dr. Nihal Karabel, Dr. Derya Cevizli, Dr. Burcu Cantay'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım tüm hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan anneme, babama, Gülseli ve Elif ablama, enişteme, kardeşlerim Sevgi, Murat ve Şebnem' e, biricik yeğenim İlayda Hilalim'e,

Asistanlık eğitimim boyunca daima yanımda olan ve her türlü fedakarlıkta bulunan sevgili eşim Hakim Mehmet Arık' a, doğdukları andan itibaren hayatımıza renk katan, mesleğimi daha çok sevmemi sağlayan ikizlerimiz Ceylinim ve Vedatım'a teşekkür ederim.

03.2016

Dr. Elif ARIK

# AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA KANDAKİ NİTROZİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Elif ARIK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Mart - 2016

## ÖZET

AMAC: Civa klorürün biyolojik toksisitesini açıklamak için çeşitli mekanizmalar gösterilmiş olup, bunlardan biri de oksidatif strestir. Yapılan çalışmalara bakıldığında literatürde, civanın, proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanabildiği, reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) açığa çıkmasına ve serbest radikallerin oluşmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Süperoksit radikali lipid membran peroksidasyonuna, protein ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliğe ve gen transkripsiyonuna neden olabilir. Ayrıca hızla nitrik oksiti (NO) inaktive ederek endotel disfonksiyonuna ve daha toksik radikaller olan peroksinitrit ve hidroksil gibi radikallerin oluşumu aracılığı ile makromoleküllerin, membranların ve DNA'nın hasarlanmasına yol açabilir. Nitrotirozin ise peroksinitrit ile proteinlerin tirozin rezidülerinin etkileşimiyle oluşabilmekte ve NO'nin potansiyel sitotoksik etkilerini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabilir. Bugüne kadar yapılmış hayvan deneyleri olmasına karşın, ulaştığımız literatürde, çalışmamızda gösterdiğimiz sayıda bir insan serisinde civaya doğrudan maruziyet ve civa toksisitesinin nitrotirozin ve nitrik oksit üzerine etkisi gösterilmemiştir. Biz bu amaçla, çalışmamızda civaya maruz kalan çocukların kan serumlarından nitrotirozin, nitrik oksit çalışmayı planladık.

YÖNTEM: Çalışmamıza Kahramanmaraş ve Gaziantep illerinde bazı okulların laboratuvarlarında, kaza ile civaya temas etmiş kan civa düzeyi 10 µg/l' nin üzerinde ve/veya idrar civa düzeyi 15 µg/l' nin üzerinde olan 42' si kız, 23' ü erkek 65 kişi alındı. Çalışmanın kontrol grubuna ise çocuk polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran intoksikasyon ve nörolojik bulguları olmayan farklı tanılar için kan örneği alınacak 17' si kız, 6' sı erkek toplam 23 kişi alındı. Kan ve idrar civa düzeyleri Ankara Hıfzıssıhha

Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları M¼d¼rl¼ę¼ Laboratuvarında ICP-MS y¼ntemi ile çalışıldı. Nitrik oksit (NO) tayini Griess reaksiyonu ve modifiye kadmiyum reaksiyonu ile ¼retilen nitrit s¼lfanilamid ve buna bağlı N-naftiletilediamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan rengin 545 nm'de spektrofotometrik olarak ¼l¼lmesi ile belirlenmiştir. Sonuçlar  $\mu\text{mol/L}$  cinsinden tanımlandı. Serum ¼rneklerinde 3-NT d¼zeyleri çift sandviç ELISA y¼ntemi ile ¼l¼ld¼. Çalışmamız 14.04.2014 tarihinde Kahramanmaraş S¼t¼ İmam ¼niversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun 2014/01-07 karar no ile onay almıştır.

**BULGULAR:** Civaya maruz kalmış hasta grubundaki NO ve Nitrotirozin d¼zeyleri kontrol grubundan y¼ksek bulundu ( $p<0,01$ ). Hastalardaki NO, Nitrotirozin ve civa d¼zeyleri her iki cinsiyette de y¼ksek olup, cinsiyete bağlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**SONUÇ:** Akut civa maruziyetinde oksidatif hasarın biyokimyasal g¼stergeleri olan NO ve Nitrotirozin d¼zeyi artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Civa zehirlenmesi, Nitrik Oksit, Nitrotirozin

**Sayfa Adedi:** IV+74

**Danışman:** Doç. Dr. Fatih TEMİZ

**EVALUATION NİTROTYROSİNE AND NİTRİK OXİDE LEVELS İN THE  
BLOOD OF ACUTE MERCURY İNTOXİKATION**

**Specialization Thesis**

**MD Elif ARIK**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY**

**FACULTY OF MEDICINE**

**March-2016**

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Several mechanisms shown in present data for identify the mercuric chloride's biological toxicity, and oxidative stress is one of those mechanisms. Some studies showed mercury have some effects on human body. Such as; bind to sulfhidril groups which on proteins, expose the reactive oxygen molecules and lead to formation of free oxygen radicals. Superoxide radical can lead to peroxidation of lipid membrans, changes in activities of proteins and antioxidant enzymes and gene transcription. Furthermore it can lead to disfunction of endotel by rapidly inactivation of nitric oxide and also can damage to macromolecules, membranes and DNA via formation of more toxic radicals such as peroxinitrit and hidrosil. The nitrotirozyne formed by conjoint of peroxinitrit and tirozyne residues of proteins and it can be used as a marker for evaluate potential cytotoxic effects of NO. Although animal experiments carried out to date, there was no human series about mercury poisoning and effects of this toxicity on nitrotirozyne and NO in the literature as we evaluated in our study. With this purpose, we planned the identify nitrotirozyne and NO levels in serums of children who exposed to mercury.

**METHODS:** 65 children ( 42 girl and 23 boy) who exposure mercury in school's laboratory from Gaziantep and Kahramanmaraş were included in the study. Those children had > 10 µg/l blood-mercury levels and >15 µg/l urine- mercury levels. 23 children who refer out pediatric clinic for another reasons enrolled in the study as control group. Blood samples were collected from all these 23 children and none of them had intoxication symptoms or neurological symptoms. Blood and urine mercury levels were analyzed at Ankara hıfzıssıhha center poison research facility by using ICP-MS method. Nitric oxide is showed by colour spectrophotometric measurements of the reaction of nitric sulfanamid and naftietilendiamin(NDDA) diazotization produced by griess and modify kadmium

reaction. Results were defined in terms of  $\mu\text{mol/L}$ . in serum samples, 3-NT levels analyzed by double sandwich ELISA method. Our study has received approval from Kahramanmaraş sti imam univercity ethics committee's 2014/01.07 decision no.

RESULTS: NO and nitrotirozyne levels found higher in mercury exposed children compared the control group( $p<0,01$ ). NO, nitrotirozyne and mercury levels of patients found elevated in both sex and there was no difference between genders( $p>0,05$ ).

CONCLUSION: Markers of oxidative stress such as NO and nitrotirozyne increase at the acute mercury intoxication.

**Key Words : Mercury poisoning, Nitric oxide, Nitrotirozyne**

**Page Number : IV+74**

**Advisor : Do. Dr. Fatih TEMİZ**





# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	- 1 -
2. GENEL BİLGİLER.....	- 1 -
2.1 Civa.....	- 3 -
2.2 Civanın kullanım alanları.....	- 3 -
2.3 Civanın kimyasal formları.....	- 4 -
2.3.1 Elementel (metalik) civa.....	- 4 -
2.3.2 İnorganik civa tuzları.....	-5 -
2.3.3 Organik civa.....	- 5 -
2.4 Ekosistemde civa kaynakları.....	-6 -
2.5 Civa metabolizması ve insan sağlığına etkileri.....	- 7 -
2.6 Civanın vücutta saptanma yöntemleri ve eşik değerler.....	- 9 -
2.7 Civanın organ ve dokular üzerine toksik etkileri.....	- 12 -
2.7.1 Nörotoksisite.....	- 12 -
2.7.2 Doğum Defektleri ve Üreme Sistemi.....	- 12 -
2.7.3 İmmun Sistem Bozuklukları.....	- 13 -
2.7.4 Böbreklere Etkisi.....	- 13 -
2.8 Civa zehirlenmeleri.....	- 13 -
2.9 Civa intoksikasyonu tedavisi.....	- 16 -
2.9.1 Acil tedavi ve destek tedavisi.....	- 16 -
2.10 Oksidatif Stres.....	- 18 -
2.11 Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi.....	-19 -
2.11.1 Serbest Radikaller.....	-19 -
2.11.2 Serbest Radikallerin Kaynakları.....	-29 -
2.11.3 Serbest Radikallerin Yol Açtığı Hasarlar.....	-30 -
2.11.4 Antioksidan Savunma Sistemleri.....	-32 -
2.11.5 Enzimatik Antioksidanlar.....	-33 -
2.11.6 Enzim Olmayan Antioksidanlar.....	-35 -
2.12 Civanın Serbest Radikal Oluşumu ve Antioksidanlarla İlişkisi.....	-37 -
3. MATERYAL VE METOD.....	- 37 -
4. BULGULAR.....	-40 -
5. TARTIŞMA.....	-49 -
6. SONUÇ.....	-55 -
7. KAYNAKLAR.....	-56 -
8. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	-72 -
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	-73 -
10. ÖZGEÇMİŞ.....	-74 -

## KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ADP	Adenozindifosfat
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Diseases Registry of the U.S. Public Health Service
BAL	British anti – Lewisite = 2-3 dimerkoptoproponol
BH <sub>4</sub>	Tetrahidrobiyopterin
C H <sub>3</sub> Hg	Metil civa
Ca <sup>+2</sup>	Kalsiyum
CAT	Katalaz
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
cNOS	Konstitütif Nitrik Oksit Sentaz
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
DMPS	2,3- dimerkoptoproponol – sulfonik asit
DMSA	Mesa -2-3- dimerkaptosüksinik asit
DNA	Deoksirübönükleik Asit
EDRF	Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay testi
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ER	Endoplazmik Retikulum
FAD	Flavin Adenin Dinükleotit
FDA	Amerikan Yemek ve İlaç İdaresi
FMN	Flavin Mononükleotit
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz
GC	Guanilat Siklaz
gr	Gram
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Proksidaz
GSH-Rd	Glutasyon Redüktaz
Hg	Civa
Hg <sup>+2</sup>	Civa iyonları

HgCl <sub>2</sub>	Civa iki klorür
Hg <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Civa bir klorür
HClO	Hipoklorit
HO <sub>2</sub>	Hidroperoksi Radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksid
iNOS	İndüklebilir Nitrik Oksit Sentaz
kg	Kilo gram
Kim-1	Böbrek Yetmezliği Proteini-1
L	Litre
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LOAEL	Lowest – doserved – adverse - effect level
L-NAME	N $\omega$ -nitro-L-arginin metil ester hidroklorür
MDA	Melandaldehit
M.Ö	Milattan önce
mg	Miligram
m <sup>3</sup>	Metreküp
MT	Metallothionein
mtNOS	Mitokondri Nitrik Oksit Sentazı
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NNA	Nitro-arginin
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NOAEL	Noobservedodverse – effect level
3-NT	3-Nitrotirozinin
O	Singlet Oksijen
O <sub>2</sub>	Moleküler Oksijen
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Süperoksit Radikali
OH	Hidroksil Radikali
RNA	Reoksiribonükleikasit

RNT	Reaktif Nitrojen Türevleri
RO	Alkoksil Radikali
ROS	Reaktif Oksijen Ürünleri
RO <sub>2</sub>	Alkil Peroksi Radikali
RPA-1	Renal Papiller Antijen-1
RPA-2	Renal Papiller Antijen-2
SOD	Süperoksitdismutaz
TLV	Threshold Limit Value
TSA	Toplam Sialikasit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Cıva hava, su ve toprakta bulunabilen bir elementtir; metalik (elementel) cıva, inorganik tuzlar ve organik bileşikler şeklinde doğada bulunur ve her formu toksik etki yapabilir (1). Yer kabuğu ve okyanuslardan atmosfere fazla miktarda salınan ve tabiatta normal olarak bulunan Cıva, oda ısısında sıvı halde bulunan tek metaldir. Cıva, besin zincirine cıva içeren atıkların uygunsuz olarak okyanuslara, göllere, yeraltı kaynaklarına atılması sonucunda girer ve bu ortamlardaki mikroorganizmalar inorganik civayı daha toksik olan metil civaya dönüştürür. Daha sonra metil cıva su yosunları tarafından alınır, bu organizmaların balıklar tarafından tüketilmesiyle de balıklarda birikir. Civaya deniz ürünleri ve atmosfer dışında, ticari ürünlerle de maruz kalınabilir.

Cıva ve bileşenleri; asetaldehit ve viniklorit gibi endüstriyel maddelerin üretiminde katalizör olarak, sodyum klorürden; sodyum hidroksit ve klor üretiminde elektrot olarak, termometre ve elektrikli aletlerin üretiminde, tarım alanında fungusit olarak, ayrıca boya ve kağıt sanayisinde de kullanılmaktadır (7).

Serbest radikaller organizmalarda devamlı olarak oluşturulan ve antioksidan savunma sistemi tarafından düzenli olarak ortadan kaldırılan moleküllerdir. Bu mekanizmada serbest radikallerin oluşumu ile bunların antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılması arasında bir denge söz konusudur, bu dengeye oksidatif denge denir. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerin olumsuz etkilerinden etkilenmez. Antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kalması veya serbest radikal oluşumunun artması sebebiyle oksidatif dengenin serbest radikaller yönüne kayması durumunda oksidatif stres meydana gelir (75,76).

Yapılan çalışmalarda cıva, kurşun, kadmiyum gibi çeşitli metallerin serbest radikaller oluşturarak ve birçok dokuda oksidatif stresi başlatarak hücrel hasara neden olduğu gösterilmiştir (80,81).

Akut cıva intoksikasyonunun oksidatif stres biyomarkırları olan NO ve Nitrotirozin üzerine olan etkilerini araştıran çalışma sayısı çok az sayıdadır ve insanlar üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışma civanın insanlarda oksidatif stres biyomarkırları üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla yapıldı. Bunun için cıva maruziyeti nedeni ile başvuran hastalardan kan cıva düzeylerini belirlemek için

kan tetkiki alırken, oksidatif stres biyomarkırlarını çalışmak için de kan tetkiki aldık. Çalışmamızda akut civa intoksikasyonunun oksidatif stres biyomarkırlarında oluşturacağı azalma veya artmaları ölçmeyi ve ortaya çıkacak sonuçları literatür bilgileri ışığında değerlendirmeyi amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Cıva**

Cıva oda ısısında sıvı olan tek metal olup, gümüş beyazı rengi ile dikkat çeker. Cıvanın Latince adı olan Hydrargyros bu özelliğe işaret etmektedir ve elementel sembolü olan Hg, bu kelimedenden türetilmiştir. Cıva; metalik (elementel) cıva, inorganik tuzlar ve organik bileşikler şeklinde doğada bulunur ve her formu toksik etki oluşturabilir (1). Metalik cıvayla temas, organik (ör. balıktaki metil cıva) ve inorganik (ör. boya) cıvaya göre daha az olur. Metalik cıva; günlük hayatımızda kullandığımız termometre, barometre, bazı piller, pompa, amalgam dolgu, termostat gibi çeşitli yerlerde bulunur. Metalik cıvaya, en çok cıvanın kullanıldığı sanayi alanlarında çalışan işçiler maruz kalır. Çocuk ve gençlerde metalik cıva ile temas etme daha çok ev ortamına dışarıdan (sanayi alanlarından ya da okuldan) getirilen cıva ile olmaktadır (2-3). Cıvanın mistik ve çekici görüntüsünden etkilenerek okul laboratuvarından eve getirdikleri sıvı cıva ile oynayan çocuklar bu oyun sırasında ya da aynı odada bulunarak, özellikle az havalandırılan alanlarda, cıva buharının toksik etkisine maruz kalabilmektedir (2-4).

### **2.2 Cıvanın Kullanım Alanları**

Cıva tarih öncesinden günümüze bir çok alanda ve bir çok amaçla kullanım alanı bulmuştur. Eski Mısır mezarlarında (M.Ö. 1500) cıva kalıntıları bulunmuştur. 19. yüzyılda mesleki cıva zehirlenmeleri şapka ve ayna üretim sanayilerinde olmuştur (6). Cıva ve bileşenleri; asetaldehit ve viniklorit gibi endüstriyel maddelerin üretiminde katalizör olarak, sodyum klorürden sodyum hidroksit ve klor üretiminde elektrot olarak, elektrikli aletler ve termometrenin üretiminde, endüstriyel kontrol aygıtlarında, tarım alanında fungusit olarak, boya ve kağıt sanayisinde kullanılmaktadır (7). Sıvı cıva, altını konsantre etmek için kullanılabilir, bu teknik madenciler için tehlike oluşturmaktadır ve bazı ülkelerde hala kullanımı devam etmektedir. Brezilyada hala 500.000 madenci tortulardan altın konsantre etmek için cıvayı kullanmaktadır (6). Cıva tuzları orta çağda frengi gibi bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Psöriazis tedavisinde ve güçlü bir diüretik olarak kalp yetmezliğinde kullanımı 20. Yüzyıla kadar devam etmiştir. Bazı Hg bileşiklerinin tıpta kısıtlı kullanımı hala devam etmektedir (antiseptikler, cilt merhemleri) (6). Diş hekimliğinde amalgam diş dolguları dünya genelinde yüz

milyonlarca insanda kullanılmaktadır. Amalgam veya gümüş dolgu %50 metalik civa ve metal tozu (gümüş, kalay, çinko, bakır) karışımından oluşmaktadır (6).

### **2.3 Civanın Kimyasal Formları**

Civa ve bileşikleri, kimyasal olarak 3 ayrı kategoride incelenebilir ;

- a. Elementel civa (civa buharı)
- b. İnorganik civa (civa tuzları)
- c. Organik civa bileşikleri (8)

#### **2.3.1 Elementel (metalik) civa**

Elementel civa oda sıcaklığında buharlaşabilir, buharı akciğerden biyotransformasyona uğrayarak merkürük civa haline dönüşür. Böylece alınan civanın %80'i kan dolaşımına geçerek eritrositlerde okside olur ve özellikle böbrekte birikir. Havadaki tanecik miktarının  $10 \text{ mg/m}^3$ 'ün üzerinde olması sağlığı tehdit eder. Civa konsantrasyonu  $1 \text{ mg/m}^3$ 'ün üzerinde ise kimyasal pnömoni oluşabilir (9). Özellikle diş hekimi muayenehanelerinde, ortamda olması gerekenden fazla civa buharı vardır (9). Elementel civa deriden kolaylıkla emilebilir. Civa korumasız olarak dokunmak ciddi zehirlenmelere yol açabilir (9). Civanın okside olmayan bölümü ise kan-beyin bariyerini geçerek beyinde birikir. Beyinde yüksek oranda lipid bulunması nedeniyle civa elimine edilemez. Elementel civa parlak, kurşuni görünümüyle çocuklar için oldukça ilgi çekicidir (10).

Yüksek düzeylerde civa maruz kalmak solunum sistemi, sinir sistemi, cilt, kardiyovasküler sistemde bulgulara neden olabilir. Bronş epitelyumunda erozyon, pulmoner ödem, asidoz, koma ve ölüm görülebilir. Mortalitenin primer nedeni akciğerde oluşan hasardır. Ateş, öksürük, dispne, gingivitis, tremor, halsizlik, halusinasyonlar, nörolojik bulgular, ellerde ve ayaklarda eritem ve soyulma görülebilir (11). Karın ağrısı, kas krampları, ishal, dermatit ve ağızda metalik tat hissi de oluşabilir. Kronik civa maruziyetinde ekstremitelerde persistan, istemsiz hareketler, polinöropati, ambliopi, gingival hipertrofi görülebilir (12). Sıvı elemental civanın, sindirim sisteminden emilimi çok azdır.



### **2.3.2 İnorganik civa tuzları ( $Hg^{2+}$ , merkürük)**

$HgCl_2$  ve  $Hg_2Cl_2$  gibi sanayide kullanılan civa tuzlarından  $HgCl_2$  daha toksiktir. Civa tuzları özellikle gastrointestinal sistemi etkilemekle birlikte ciddi renal hasara yol açabilir. Proteinüri, nefrotik sendrom, idrarda granüler silendir, tübüler hasara bağlı piyüri, oligüri ve anüriye yol açabilir (13). Civa tuzları kan beyin bariyerini kolayca geçememelerine rağmen, sürekli veya ağır etkilenim olmaksızın nörolojik hasara yol açabilir (14). Akut, ölümcül oral civa klorür dozu yaklaşık 1-4 gr'dır. % 0.2-0.8 oranında civa klorür içeren periton yıkama solüsyonlarını kullanmanın ciddi zehirlenme tablosu ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir (14).

### **2.3.3 Organik civa ( $CH_3Hg^+$ , etilciva ve metilciva)**

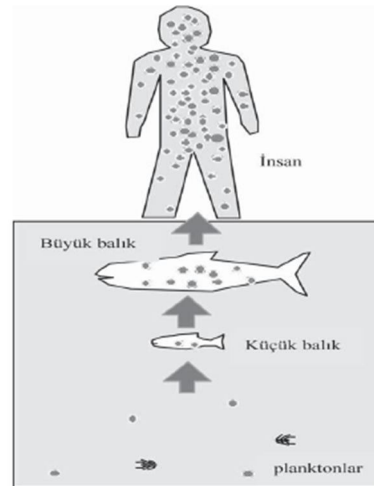
Organik civa bileşikleri de genelde toksiktir. Karaciğer ve beyin hasarına yol açabilirler. En tehlikeli civa bileşiği, dimetil civadır, son derece toksiktir. Birkaç mikrolitresi deriye hatta lateks eldivene bile yayılsa ölüme yol açabilir (15). Metil civa teratojendir (16). Plasentayı geçebilir. Anne sütüne de geçişi vardır (16). Metil civa, tuna veya kılıç balığı gibi bazı türlerde birikerek yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Amerikan Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA), doğurganlık çağındaki kadınların ve çocukların kılıç balığından, uskumrudan, köpek balığı etinden tamamen sakınmalarını; yengeç ve tuna balığını ise kısıtlı tüketmelerini önermektedir. Bununla birlikte anne ve bebeklerinin beslenmesi üzerine, Harvard Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, balık yemenin besinsel faydalarının, metilmerkürün olası dezavantajlarına göre ağır bastığı vurgulanmaktadır (16). Civakrom gibi antiseptikler, ciltten çok az miktarda emilmelerine rağmen nadiren enfekte omfaloselde lokal kullanımlarının zehirlenmeye yol açtığı bildirilmiştir. Organik civa zehirlenmelerinde hafif semptomların yanı sıra ağır parestezi, dizartri, görme alanı daralması, ataksi, işitme kaybı, körlük, mikrosefali, spastisite, paralizi ve koma gelişebilir.

Bunların arasında en uçucu olan elementel civadır. Kaza ile ortama dökülmesi veya civanın uygunsuz kullanılması durumunda ya da havalandırmanın yetersiz olduğu klinik ve laboratuarlarda çalışıldığında, elementel formdaki civadan kronik olarak etkilenilebilir. İnorganik civa veya civa tuzları, bir veya iki değerlikli civa tuzları olarak

bulunabilir. Organik civa bileşikleri karbon atomuna tek kovalent bağla bağlanan civa içerir ve bu gruptaki bileşikler çeşitli toksik etkiler meydana getirebilir. Bunlar içerisinde en toksik karakterde olanlar alkil-civa tuzları, en yaygın bulunanı ise metilcivadır (17).

#### 2.4 Ekosistemde Civa Kaynakları

Civanın başlıca kaynakları çeşitli gıdalar, atmosfer ve amalgam dolgulardan salınan civadır. Civa, yer kabuğu ve okyanuslardan atmosfere yılda 30.000 -150.000 ton kadar salınır ve tabiatta normal olarak bulunan bir elementtir. Atmosferde civanın % 99'u civa buharı şeklinde bulunur (18). Civa buharı atmosferde yıllarca değişmeden kalabilmektedir. Bu özelliği civanın atmosfer aracılığı ile her yere dağılmasına olanak sağlar. Atmosferde bulunan civa konsantrasyonunun insanın temas ettiği civaya katkısı düşüktür. Civa, besin zincirine civa içeren atıkların uygunsuz olarak göllere, okyanuslara, yeraltı kaynaklarına karışması sonucunda girer. Bu ortamlarda bulunan mikroorganizmalar inorganik civayı daha toksik olan metil civaya dönüştürürler. Daha sonra metil civa mikroskobik su yosunları tarafından alınır ve bu organizmaların balıklar tarafından tüketilmesi ile de balıklarda birikmeye başlar. Metil civa balıklarda ve deniz memelilerinde birikerek, sudaki besin zincirinin en üstünde bulunan avcı balıklarda en yüksek düzeylere ulaşır. İnsanlar bu tür balıkları tüketerek metil civaya maruz kalırlar(18, 19). Bu balıklarla beslenen insanlarda yüksek oranda toksik maddeyi vücutlarına almış olurlar (20) . Bu döngü Şekil 2.1' de özetlenmiştir (21) .



**Şekil 2.1.** Canlılarda biyomagnifikasyonla ağır metal birikimi (21)

İnsanların çeşitli yollarla almış oldukları civa buharı ve inorganik civa bileşiklerinin alınan tahmini ortalama günlük değerleri Tablo 2.1’ de verilmektedir (22, 23).

**Tablo 2.1.** Civa Bileşiklerinin Alınan Tahmini Ortalama Günlük Değerleri (22,23)

Ortam	Tahmini Ortalama Günlük Civa Alımı (µg) <sup>a</sup>	
	Civa buharı	İnorganik civa bileşikleri
Atmosfer	0,04-0,2 (0,03-0,16) <sup>b</sup>	0 <sup>c</sup>
Gıda: Balık	0	0,6 <sup>d</sup> (0,06)
Gıda: Diğer	0	3,6 (0,36)
İçme suyu	0	0,05 (0,005)
Dental amalgam	1,2-27 (1-21,6)	0
Toplam	1,2-27 (1-22)	4,3 (0,43)

<sup>a</sup> Parantezlerdeki rakamlar farmokokinetik parametrelerden hesaplanan vücutta tutulmuş civa miktarlarıdır, örneğin solunan civa buharının % 80’i ve inorganik civanın % 10’u tutulur.

<sup>b</sup> Havadaki civa konsantrasyonunu 2-10 ng/m<sup>3</sup> ve 20 m<sup>3</sup>’lük günlük solunum hacmi olduğu kabul ediliyor.

<sup>c</sup> Civa buharından başka civa türlerinin atmosferdeki konsantrasyonunun ihmal edilebilir olduğu kabul ediliyor.

<sup>d</sup> Yenilebilir balık dokularındaki toplam civanın % 20’sinin inorganik civa bileşikleri formunda olduğu kabul ediliyor. Balık tüketiminin bireyler ve toplumlar arasında önemli derecede değişebilirliğine dikkat edilmelidir.

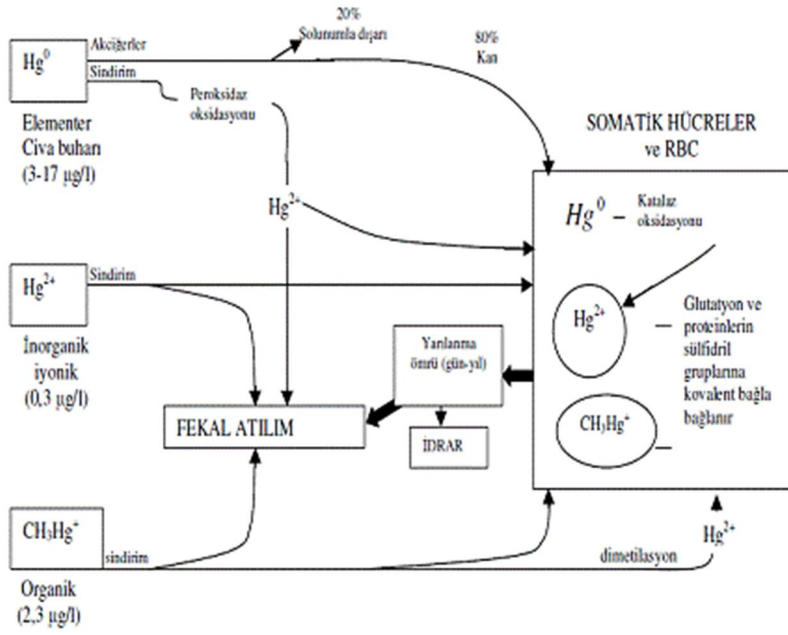
## 2.5 Civa Metabolizması Ve İnsan Sağlığına Etkileri

Civanın insan vücudundaki metabolizması, ne şekilde maruz kalındığına ve civanın; iyonik, organik veya elementer formda oluşuna bağlıdır. Civa iyonları (Hg<sup>+2</sup>) amalgam dolguların korozyonu neticesinde de açığa çıkabilir. Fakat bu şekilde salınan iyonların miktarı azdır. Yutulan civa tuzları formundaki Hg<sup>+2</sup> iyonlarının %10 veya daha az bir kısmı gastrointestinal sistemde emilime uğrar (22). İn vitro çalışmaları temel alan bazı araştırmacılar, amalgamdan tanecik veya iyonik formda salınan civanın ağızdaki ya da bağırsaklardaki bakteriler tarafından biyolojik metilasyona uğrayabileceğini ileri sürmüşlerdir (24). Elementel civanın ise deriden absorbe olabileceği bildirilmiştir, fakat bunun miktarı ile ilgili veriler yetersizdir. Yutulan elementel Hg, gastrointestinal sistemden oldukça zayıf bir şekilde absorbe edilir ve toksik olarak değerlendirilmez (22). Buna rağmen, bu civa türü yüksek difüzyon yeteneği ve lipit çözünebilirliği sayesinde hücre membranlarını kolaylıkla geçer (22). Solunan civa buharının %75-80’i

alveoler membranlardan absorbe olarak kan dolaşımına geçer (24, 25). Kanda çözünen civa buharı dokulara taşınır ve bu dokular tarafından absorbe edilir (22, 25).

Bazı araştırmacılar civa buharının nazal kavitenin üst kısmında bulunan müköz membranlara yerleşerek, buradan direkt olarak beyin ve hipofiz bezine taşınabildiğini bildirmiştir (26). Bu taşınma arteriyel kan akımını, akciğerleri ve akciğerdeki detoksifikasyon işlemlerini bypass ederek, oftalmik sinirler veya oronazal kavite ile intrakranial kavite arasında bağlantı sağlayan kranial venöz sistem yolu ile olmaktadır (26, 27).

Elementel civanın vücuttaki yaşam süresi kısıtlıdır ve dokulardaki hücrelerde ve eritrositlerde katalaz ile hızlıca iki değerlikli civa iyonuna ( $Hg^0 \rightarrow Hg^{+2}$ ) okside olur. Civa iyonunun ise hücre membranlarını geçmesi zor olması nedeniyle gerek kandan dokulara, gerekse dokulardan kana geçişi de zordur (22). Civa iyonunun büyük oranda proteinlerin sülfidril gruplarına bağlandığı ve vücuttaki mobilitesinin sınırlı olduğu düşünülmektedir (22). Civa buharına maruziyetten sonra, civanın vücuttaki birikimi; doza, maruz kalınma sıklığına, bu olayın devamlılığına ve bireyle ilgili bir dizi metabolik faktöre bağlıdır (24). Civanın vücutta kalma süresi, organlara göre farklılık gösterir, farklı organlardaki yarılanma süresi birkaç günden birkaç aya kadar değişebilir. Elementel civanın yarılanma ömrü 60 gün kadardır (23). En uzun tutulum süresine sahip organlar böbrekler, beyin ve testislerdir. Birikimin olduğu esas organ ise böbreklerdir (22). Kronik olarak düşük düzeydeki civa buharına maruz kalındığında kritik organ beyindir (24). Civanın büyük bir kısmı idrar ve feçesle atılmaktadır (22). Solunan civa buharının bir kısmı da solunumla dışarı verilir ancak bu şekilde toplam civa atılımının % 7 kadar az bir oranı gerçekleşebilmektedir (22). Civanın atılmasında belirli şartlar altında terleme de rol oynayabilir (28).



Şekil 2.2. Cıvanın vücuttaki metabolizması (28)

## 2.6 Cıvanın Vücutta Saptanma Yöntemleri Ve Eşik Değerler

Cıva, doğada geniş şekilde dağıldığı için temas öyküsü olmasa bile birçok insanın idrar ve kanında saptanabilir (29). Cıvanın vücut yükünü göstermede en spesifik belirteç eritrosit cıva konsantrasyonudur, fakat pratikte kullanışlı değildir (30). Cıva zehirlenmesinde diagnostik amaçla kullanılan ana parametreler idrar ve kandaki cıva düzeyleridir (31). Saç, gaita ve nefes cıva ölçümlerine yönelik çalışmalar olmakla birlikte geçerlilik çalışmaları yoktur (29). Cıva temasının belirlenmesinde saç cıva düzeyi iyi bir biyolojik örnek olarak kabul edilmektedir (32). Saçtaki düzeyi cıvanın geçmiş döneme ait temasını (bir saç segmentinin uzama süreci 1 cm/ay) gösterir (33). Cıva (başlıca MeHg) kan cıva düzeyi ile orantılı olarak keratinizasyon aşamasında sülfür içeren aminoasitlere bağlanarak saçın içine girer. Saçtaki total cıvanın %70-80'i MeHg'dir (34). İnorganik formlarının saçtan ekskresyonu çok düşük miktarlarda olduğundan ölçülen değerler organik cıva miktarını yansıtmaktadır (35, 36). Saç örneği almada ve analizinde kullanılacak yöntemlerin standardize edilmemiş olması nedeniyle, aynı kişide farklı çıkması gibi sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenle referans aralığının belirlenmesi ve protokollerin standardizasyonu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yaşamın ilk dönemlerinde cıvaya maruziyet, emzirme döneminden ziyade prenatal dönemde olmaktadır. Nordenhall ve ark. hamsterlarda yaptıkları bir çalışmada

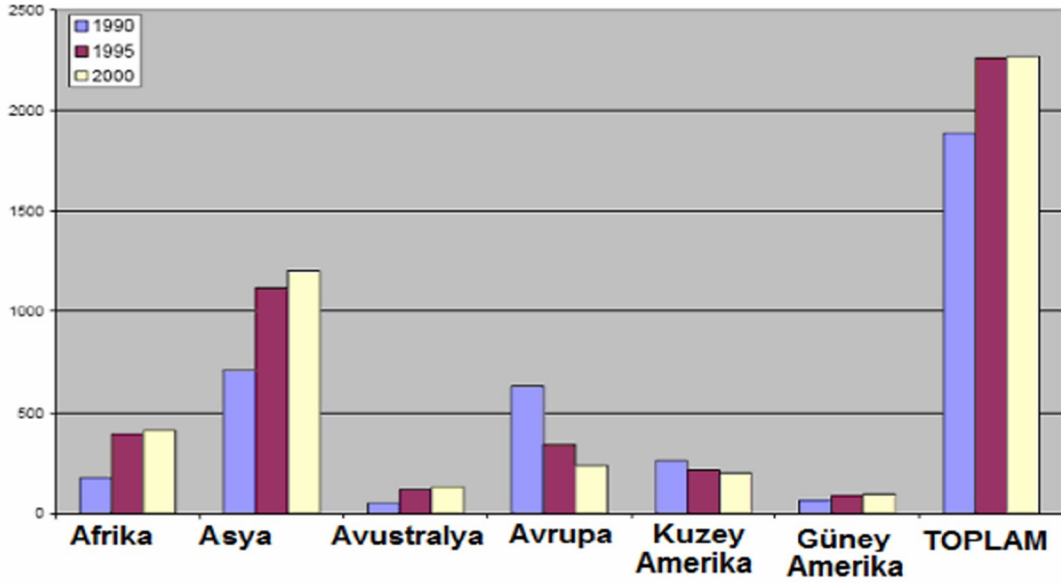
işaretleyerek enjekte ettikleri civanın % 11' inin plasental, % 1.7' sinin ise süt ile yavruya geçtiği gösterilmiştir (37). Civanın vücuttaki normal seviyesi diye bir kavram oluşturmak oldukça zordur. Çünkü bireyler arasında büyük farklar gözlenmektedir. Bununla birlikte yine de çeşitli sağlık kuruluşlarının araştırmalarıyla, organizmada normal kabul edilebilecek civa oranları belirlenmeye çalışılmıştır. Amerika Sağlık Teşkilatı; civanın; kanda 0,05 mg/l, idrarda 0,02-0,15 mg/l, tükürükte ise 0,02-0,15 mg/l düzeylerinin normal olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir (38).

Ağır metallere maruz kalınmasından ileri gelen sağlık riskini değerlendirmek amacıyla “Institute für Wasser Baden-und Lufthygiene of the Umweltbundesat” tarafından yapılan çalışmada ise 3 kategori önerilmiştir (39);

1. Kategori: Normal aralıkdaki seviye (kanda < 3 µg Hg/l, idrarda < 5 µg Hg /l)
2. Kategori: Yüksek seviye (kanda 3-10 µg Hg /l arası, idrarda 5-20 µg Hg /l arası), genel sağlık için risk beklenmiyor ancak takip edilmesi öneriliyor.
3. Kategori: Çok yüksek seviye (kanda >10 µg Hg /l, idrarda >20 µg Hg /l) genel sağlık riski muhtemel, kirliliklerin ölçülmesi ve azaltılması gerekiyor.

WHO, genel populasyon için kanda 4 µg Hg /l ve idrarda 15 µg Hg/l düzeylerini önerirmekle birlikte mesleki olarak civaya maruz kalan bireylerde izin verilebilen değerlerin kanda 20 µg Hg /l, idrarda 75 µg Hg /l olduğunu bildirmiştir (40). Bunun yanı sıra bireylerin yaşadıkları ortamda bulunması önerilen civa düzeyleri de belirlenmiştir. Bu durum mesleki olarak civa ile karşılaşan bireyler için önem taşımaktadır. Hemen bütün çalışanlar tarafından yan etkiler olmaksızın periyodik bir şekilde maruz kalınabilen civa buharı konsantrasyonu Threshold Limit Value (TLV) olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu limit değerler ülkeden ülkeye ve yıldan yıla değişiklik göstermektedir. Örneğin WHO günlük 8 saat, haftalık 40 saatlik çalışma süresi olan bireyler için TLV düzeyini 25 µg/m<sup>3</sup> olarak bildirmiştir (41). Bu sınır değerinin Rusya ve İsviçre’ de 10 µg/m<sup>3</sup>, Danimarka’ da 50 µg/m<sup>3</sup>, Almanya’ da ise 100 µg/m<sup>3</sup> olduğu ifade edilmektedir (42). ATSDR (The Agency for Toxic Substances and Diseases Registry of the U.S. Public Health Service) ise civa buharının kronik solunumla günlük alınabilecek limit miktarını kilogram vücut ağırlığı başına 0,028 µg /m<sup>3</sup> ten 0,014 µg /m<sup>3</sup> e düşürmüştür (42). Küresel civa salınımında en fazla kirliliğin Asya ülkelerinde olduğu Şekil 2.3’ te görülmektedir. Ayrıca Asya ülkelerinde kirliliğin son 10 yılda önemli miktarda arttığı gözlenirken, Avrupa ülkelerinde ise azalma

görülmüştür. Bu ülkeler civa salınımını aldıkları önlemlerle ve yakında çıkaracakları yönetmeliklerle daha da azaltmayı hedeflemektedirler. Kuzey Amerika ülkelerinde bir miktar azalış olsa da Avrupa'nın gerisinde olduğu görülmektedir (43).



Şekil 2.3. Küresel civa salınımı (ton/yıl) (43)

Diğer taraftan Eley endüstriyel olarak civaya maruz kalan bireyler için eşik değerlerini ve bu sonuçlardan elde edilen diğer bazı eşik değerlerini vermiştir (Tablo 2.2). Burada zararlı bir etkinin gözlemediği en düşük seviye (Lowest-observed-adverse effect level) (LOAEL) ve zararlı etkilerin gözlenmediği en yüksek seviye (no-observed-adverse-effect level) (NOAEL) olarak ifade edilmiştir. Tablodaki ilk üç değer haftada 40 saatlik çalışma süresince maruz kalınan civayı son iki değer ise sürekli maruz kalınan civayı ifade etmektedir (41)

Tablo 2.2. Ortam havasındaki civa için eşik değerler (41)

Civa Düzeyi	Eşik Değeri
100 µg/m <sup>3</sup>	Klinik civa zehirlenmesi eşik değeri (LOAEL)
50 µg/m <sup>3</sup>	Nefrotoksisite eşik değeri (LOAEL)
25 µg/m <sup>3</sup>	WHO endüstriyel eşik değeri (NOAEL)
5 µg/m <sup>3</sup>	Genel halk için eşik değeri (NOAEL)
1 µg/m <sup>3</sup>	Çocuklar, hamileler ve hasta bireyler için eşik değeri (NOAEL)

## **2.7 Civanın Organ Ve Dokular Üzerine Toksik Etkileri**

Civanın sistemik etkileri hayvan deneyleri ve otopsi çalışmaları ile, bazı doku hücrelerindeki ve organlardaki değişimlerin izlenmesi ve/veya civaya maruz kalmış bireylerde bazı sistemik fonksiyonların incelenmesi yoluyla değerlendirilmiştir (22).

### **2.7.1 Nörotoksisite**

Civa buharına temastan sonra civanın depolandığı dokular arasında en başta beyin ve böbrek gelir (19). Elementel civanın kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesi civanın beyindeki etkilerini gündeme getirmiş ve Alzheimer, multiple skleroz gibi nörolojik hastalıkların etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ayrıca gençlerdeki otistik davranışların etiolojisinde civa zehirlenmesi de suçlanmaktadır (44,47). İntensiyonel tremor, huzursuzluk, tükürük artımı, heyecanlanma, uykusuzluk gibi psikiyatrik belirtiler ve utangaçlık görülür (6).

### **2.7.2 Doğum defektleri ve üreme sistemi**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO); çocuk doğurma yaşındaki kadınların doğum süresince mümkün olduğunca az civaya maruz kalmaları konusunda açıklama yapmıştır. Civa zehirlenmesinin bronşektazi, düşük sperm sayısının olduğu Young sendromuna yol açtığına dair kanıtlar da bulunmaktadır (48). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise civaya uzun süre maruz kalmanın infertilite, düşük, ölü doğum, konjenital malformasyon, menstrüel siklusa düzensizlikler, ovulasyonun inhibisyonu gibi ciddi problemlere neden olabileceği ancak bu etkilerin doza bağlı olduğu tespit edilmiştir (49). Organik civa potent bir teratojendir. Gelişen beyinde migrasyonu ve nöron histolojisini bozar. Irak Epidemisinde ise kontamine buğdayı, Minamata Körfez Kazasında kontamine balıkları tüketen, o sırada asemptomatik veya hafif toksisite bulguları olan gebelerin doğurdukları çocuklarda doğum anında hiçbir bulgu yokken, zaman içinde psikomotor gerilik, körlük, sağırılık ve konvüzyon gelişmiştir (50).



Civanın tüm formlarının değişen ölçülerde plasentaya geçebildiği saptanmıştır. Hamileliğin erken dönemlerinde bebeğin nörolojik dokularının gelişimi önemli olduğu için civa anneye göre bebek için daha tehlikelidir (51).

### **2.7.3 İmmun sistem bozuklukları**

Civanın immün sistem rahatsızlıklarına neden olduğunu iddia eden çalışmalar yapılmıştır. 1983 yılında Eggleston 2 hastadaki amalgam kaldırıldıktan sonra T lenfositlerin yüzdesinin arttığını rapor etmiştir, hastalardan birinin ağzındaki 4 amalgam yeniden yerleştirildiğinde T lenfosit sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (1). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı metil civanın insanlar için muhtemel karsinojen olduğunu (grup 2B), diğer civa formlarının karsinojen olarak sınıflandıralamayacağını (grup 3) bildirmiştir (52) .

### **2.7.4 Böbreklere etkisi**

Böbrekler özellikle inorganik civa toksisitesine duyarlı organlardır. Civanın kan ve idrar düzeyleri yükseldiğinde böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görüldüğü bildirilmiştir (53). Civa, böbrek dokusunda birikerek renal toksisiteye yol açar. Proteinüri ve nefrotik sendrom tek başına veya diğer toksisite bulgularıyla birlikte ortaya çıkabilir. Çocukların yüksek dozda elemental civaya maruziyeti sonucu oluşan tabloya pink hastalığı veya akrodinia denir. Akrodinia; el ve ayaklarda eritem-şişlik-ağrı, irritabilite, fotofobi, periferik nöropati, hipertansiyon, renal tübüler disfonksiyon ve büyüme geriliği ile karakterizedir (54, 36). Amalgamdan açığa çıkan az miktardaki civa buharının zararlı olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (29, 36).

## **2.8 Civa Zehirlenmeleri**

İnsanların civaya maruziyeti farklı formlarla ve yollarla olmaktadır. Genel nüfus civaya esas olarak diyet ve amalgam dolgular ile maruz kalmaktadır. Organik civanın en önemli kaynağı balıklar, metillenmiş civanın ise en sık kaynağı amalgam dolgular olmaktadır (55).

Amalgam dolgulardan civa salınması dolgu sayısı ve toplam amalgam dolgu yüzey oranı ile orantılıdır. Dolgulardan civa salınmasını doğru tahmin etmek zordur, ancak dünya sağlık örgütünden uzman bir kurul amalgam dolgudan salınımın ortalama günde 10 µg olduğuna inanmaktadır (56). Diş gıcırdatma alışkanlığı bulunan kişilerin idrar civa ölçümleri sonucu elde edilen bilgilere göre, bu kişilerde diğer kişilere nispeten daha fazla civa salınmaktadır ve mevcut dolguların kaldırılmasını destekleyen yeterli kanıt yoktur (57).

Çoğu gıda malzemelerinde civa konsantrasyonu oldukça düşüktür (0.02 mg Hg/kg altında). Ancak kirli sularda bulunan balıklarda (kedi balığı, sazan) ve denizde bulunan balıklarda (köpekbalığı, tuna, kılıç balığı) civa yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir, civanın neredeyse tamamı metil civa şeklindedir. Metil civanın bu balıklarda 1 mg/kg ve hatta üzerinde olması nadir bir durum değildir. Japonya Minamatada civayla kirlenmiş balık tüketimine bağlı ciddi salgınlar olmuştur. Bugüne kadar civa ile kontamine olmuş gıda maddelerinin tüketilmesi sonucu birçok zehirlenme olayı bildirilmiştir. Tablo 2.3' te bu olayların en önemlileri verilmiştir(58).

Metil civa maruziyetinin düzeyini ölçmek için kan civa düzeyinin ölçülmesi sık kullanılan bir yöntemdir (59). Özellikle bu tür balıkları yiyen ciddi balık tüketicilerinde 20 µg/L üzerinde kan civa seviyesi ölçülebilir (normal değer 5 µg/L altı).

Ayrıca diyetle çocuk ve fetusların (anne tarafından) civa maruziyetinin nöropsikolojik zararlarla ilişkisi mevcuttur (60).

**Tablo 2.3.** Civa içeren gıdaların tüketimi sonrası görülen bazı zehirlenme olayları (58)

Yer /Yıl	Gıda	Civa Formu	Zehirlenme Sayısı	Ölüm Sayısı
Japonya Minimata 1953	Balık ve kabuklular	Metil civa	700	46
Pakistan 1961	Buğday	Fenilcivaa setat/ Etilciva	34	5
Guatemala 1972	Buğday	Metilciva disyandiamid	459	45
Irak 1972	Buğday	Etilciva	6530	36
Gana 1972	Mısır	Etilciva klorid	65	17
ABD, New Meksiko 1969	Domuz eti	Metilciva disyandiamid	7	–
Japonya Nilgatai 1953-1970	Balık ve kabuklular	Metilciva	48	6

Civanın mesleki maruziyeti oldukça yaygındır. Bunlar:

- Civa madencileri
- Diş hekimliği
- Kloralkali sanayi
- Termometre fabrikaları

Maruziyetin derecesini ölçmekte kan ve idrar civa düzeyi ölçümü yararlıdır. Çoğu durumda hava ve idrar civa konsantrasyonları arasında doğru orantı bulunur. İdrar civa seviyesi ( $\mu\text{g/L}$ ) hava civa seviyesinin ( $\mu\text{g/m}^3$ ) bir-iki katı kadar olmaktadır (59).

Civa maruziyetini en aza indirmek için artan ilgi sonucunda son yıllarda temas azaltılmıştır. Diş hekimliğinde gelişmiş havalandırma yöntemleriyle amalgam dolgu nedeni ile ortam civa konsantrasyonları 1960-1970' lerdeki  $25 \mu\text{g/m}^3$ ' ten,  $5 \mu\text{g/m}^3$ ' e düşmüştür. Civa madeni çalışanları ve kloralkali sanayisinde çalışanlar da  $100 \mu\text{g/m}^3$  üzerinde civayla karşılaşmaktadır (61). Bu seviyede bir maruziyet de olumsuz sağlık

etkilerine yol açabilmektedir. Mesleki eşik değeri çoğu ülkede  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  veya daha düşüktür.

Civa maruziyetinin diğer bir potansiyel kaynağı da koruyucu olarak civa içeren aşılardır. Potansiyel bir risk olan tiyomersal içeren aşılarla karşı endişe mevcuttur (62).

## **2.9 Civa İntoksikasyonu Tedavisi**

Vücut kompartmanlarına çok hızlı dağıldığı için, civanın kandaki yarı ömrü kısadır. Vücuttaki yarı ömrü ise ortalama iki aydır. Emilen civanın tamamına yakını idrarla atılır. Bu nedenle 24 saatlik idrarda civa miktarı tanı için tercih edilir (63, 64). İdrar ve kan civa düzeyleri ölçülmelidir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü laboratuvarı daha önce civaya maruz kalmamış bireylerde idrar ve kanda civa düzeyini  $< 5$  mikrogram olarak referans almıştır (65). İşyerinde civaya maruz kalanlarda ise haftalık ölçümleri kanda  $15 \mu\text{g}/\text{L}$ 'nin, idrarda ise gram kreatinin başına  $35 \mu\text{g}$  altında olmalıdır (65).

### **2.9.1 Acil tedavi ve destek tedavisi**

Tedavide ilk olarak yapılması gereken hastanın kaynaktan uzaklaştırılmasıdır.

**Civa inhalasyonu:** Kapalı yerlerde civa inhale edildiğinde birkaç saat içinde akut pnömoni ve akciğer ödemi gelişebilir. Endikasyon varsa ilave oksijen verilmeli, gerekirse pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır.

**Civa tuzu yutulması:** Ciddi gastroenterit ve şoka neden olabilir, sıvı replasmanı ile tedavi edilmelidir. Akut böbrek yetmezliği reversibledir ancak bir hafta veya daha uzun süre hemodiyaliz gerekebilir.

**Organik civa yutulması:** Semptomatik destek tedavisi sağlanmalıdır. Bazı vakalarda destek tedavisi yeterliyken yüksek idrar ve kan civa düzeyleri, solunum sıkıntısı veya akrodini varlığında şelasyon tedavisi düşünülmelidir. Şelasyon tedavisine erken başlanması gerekmektedir. Tedavinin etkinliği başlama zamanı geciktikçe azalır. Şelasyon tedavisinde kullanılacak antidotlar: BAL (dimerkaprol: British anti-

Lewisite= 2,3- dimerkaptopropanol), DMSA (meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit) ve DMPS (2,3-dimerkaptopropanol-sulfonik asit)'dir (66).

**Ağız yoluyla civa tuzu alındı ise;** British anti-Lewisite (BAL, dimerkaprol) yetişkin ve çocukta 3-5 mg/kg, kas içine, 2 gün süreyle hastanın belirtileri gerileyinceye kadar 4 saatte bir, sonrasında 7-10 gün boyunca 12 saatte bir verilir. Hasta ağız yoluyla alabiliyorsa Dimerkaptosüksinik asit (DMSA, Succinaptal® 200 mg) 10 mg/kg ya da 350 mg/m<sup>2</sup> dozda 5 gün süresince 8 saatte bir, izleyen 14 gün süresince ise 12 saatte bir verilir (65) (67- 71).

**Ağız yoluyla organik civa bileşikleri alındı ise;** DMSA yukarıda belirtilen protokolle verilir. BAL, civanın merkezi sinir sistemine yeniden dağılımına neden olup sinir sistemine olan toksik etkisini artırdığından kullanılmaz (65) (67- 71).

**Solunum yoluyla metalik civa alındı ise;** DMSA yukarıda belirtilen protokolle uygulanır ya da penisillamin (Metalcaptase® 300 film kaplı tablet, 300 mg) ağız yoluyla yetişkinde günde 1000-1500 mg (en çok 2 gr), çocukta 25-100 mg/kg/gün (en çok 1 gr) 2 ya da 4 doza bölünerek 5 güne kadar, daha uzun süreli tedavi gerekiyorsa 40 mg/kg/gün'lük doz aşılmadan verilir (65) (67- 71).

**Arındırma,** deriden civayı uzaklaştırmak için hastanın üzerindeki giysiler çıkarılıp bulaşmış alan bol sabunlu su ile yıkanmalıdır. Kornea da yıkanmalıdır. Ağız yoluyla olan zehirlenmelerde metalik civanın emilimi olmadığı için hastalar kusturulmamalıdır. Aktif kömür ve katartiklerin faydası yoktur (65). Ortama saçılan ve solunan partikül sayısını artırabileceğinden halı veya tüylü zemine dökülen civa vakumlu süpürgeler ile temizlenmemelidir.

**Eliminasyonun artırılması,** metalik veya inorganik civanın atılımında diyaliz, hemoperfüzyon veya tekrarlanan aktif kömür dozları etkisizdir. Fakat diyaliz, böbrek yetmezliğinde civa-şelatör kompleksinin atılımını arttırabilir. Kronik metil civa zehirlenmesinde enterohepatik dolaşımı engellemek amacıyla poliotil resin oral yoldan verildiğinde etkili olabilir.

**Korunma,** civa zehirlenmesinden civa ve civalı bileşiklere maruziyeti azaltarak korunulabilir. Amerikan Yiyecek ve ilaç idaresi (FDA) doğurganlık çağındaki kadınların ve çocukların köpek balığı etinden, kılıç balığından, uskumrudan tamamen sakınmalarını; yengeç ve tuna balığını ise kısıtlı tüketmelerini önermektedir. Civalı termometrelerin kırılması sonucu çevreye dağılan civa parçacıkları buharlaşarak

zehirleyici etkiye neden olabilir. Bu nedenle civalı termometre kullanımından sakınılmalıdır. Okullarda deneylerde civanın kullanılması tekrar değerlendirilebilir. Civa ve benzeri toksik maddelerin güvenli bir şekilde saklanması, öğretmenlerin bu konuda dikkatlerinin çekilmesi zehirlenmeden korunmada faydalı olabilir. Tiomersol, civa içeren ve aşılarda bozulmasını önlemek için aşılar eklenen koruyucu bir maddedir (72). Tiomersolün yan etkileri kanıtlanmamıştır. Ancak Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), tiomersolün aşılar da önlem olarak kullanılmamasını önermektedir (73). Dünya Sağlık Örgütü ise (WHO) tiomersolün aşılar da kullanılabileceğini belirtmiştir (74). Dış dolgusunda kullanılan dental amalgamın civa toksitesine yol açabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak civanın tüm formlarının yüksek dozlar da sağlık üzerine yan etkileri vardır.

## **2.10 Oksidatif Stres**

Serbest radikaller organizmalarda sürekli olarak oluşturulan ve antioksidan savunma sistemi tarafından ortadan kaldırılan moleküllerdir. Bu mekanizma da serbest radikallerin oluşumu ile bunların antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılması arasında bir denge mevcuttur ve bu dengeye oksidatif denge adı verilir. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerin olumsuz etkilerinden etkilenmez. Antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması veya serbest radikal oluşumunun artması sonucu oksidatif dengenin serbest radikaller yönüne kayması halinde oksidatif stres meydana gelir (75,76).

Bazı durumlarda az miktarda serbest radikal oluşumu, örneğin bakterilerin nötrofiller tarafından oksijen radikalleri ile öldürülmesi gibi, organizmaya faydalı olabilir. Bununla birlikte fazla miktarda serbest radikal oluşumu sonucu oluşan oksidatif stres hücrede DNA, proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve enzimlerin zarar görmesine yol açabilir (77,78).

## 2.11 Serbest Radikaller Ve Antioksidan Savunma Sistemleri

### 2.11.1 Serbest radikaller

Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşur. Ekzojen kaynaklı etmenler arasında civa, parakuat gibi kimyasalların etkisi altında kalma, parasetamol, karbon tetraklorür gibi ilaç intoksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, bleomisin, nitrofurantoin, doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, uyuşturucular ve alkol gibi alışkanlık yapıcı maddeler bulunması nedeniyle serbest radikaller toksikolojik açıdan da önemlidir (79-82).

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip kısa ömürlü, molekül ağırlığı düşük, kararsız ve etkin moleküller olarak tanımlanır. Çoğu olayda serbest radikal üretimi patomekanizmanın bir parçasıdır ve pek çok ksenobiyotiğin toksisitesi serbest radikal üretimiyle ilgilidir. Civa, kadmiyum ve kurşun gibi bazı çevre kirleticilere uzun süre mesleki maruziyet, oksidatif strese neden olabilir ve bu biyolojik sistemlerdeki istenmeyen etkilerin altında yatan bir mekanizmadır (83,84). Toksisitenin olası bir mekanizması olarak oksidatif stres, son yirmi yıldır toksikolojik araştırmaların odağı haline gelmiştir (85).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir, bir başka yüksek reaktiviteye sahip bileşikler ise reaktif oksijen ürünleri (ROS) olarak bilinmektedir (86). Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan başlıca oksidan maddeler ve öncülleri; nitrik oksit (NO), moleküler oksijen ( $O_2$ ), singlet oksijen (O), süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali (OH), alkoksil radikali (RO), alkil peroksi radikali ( $RO_2$ ), hidrojen peroksid ( $H_2O_2$ ), hidroperoksi radikali ( $HO_2$ ), hipoklorit (HClO) gibi maddelerdir (87).

#### 2.11.1.1 Süperoksit anyon radikali ( $O_2^-$ )

Moleküler oksijen dış orbitalinde paylaşılmamış iki elektron bulundurur. Bu orbitallerin tek bir elektron almasıyla süperoksit radikali oluşur (88). Bu olay oksijeni kullanan hücrelerin hemen hepsinde gerçekleşebilir. En büyük kaynağı elektron transport zinciridir (89,90).

Süperoksit radikalleri başlıca şu yollarla oluşabilir: (91,92).

1- İndirgeyici özellikteki biyomoleküller oksijene tek elektron verip kendileri yükseltgenirken

süperoksit radikali oluşur. (Başta çeşitli dehidrojenazlar ve oksidazlar olmak üzere enzimlerin katalitik etkisi sırasında )

2- Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında kullanılan oksijene NADH dehidrojenaz ve

koenzim A gibi elektron taşıyıcılarından elektron transferinden dolayı tüketilen oksijenin % 1–5 kadarı süperoksit oluşumuna neden olur.

3- Aktive edilen fagositik lökositler süperoksit üreterek fagozomlar içine, buldukları ortama verirler. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal üretimi daha reaktif türlerin oluşumunu da katalizler.

Süperoksit radikali hem oksidan hem indirgendir. Bu özelliğiyle adrenalin, dopamin, askorbat veya hidroksil amini oksitler, nitroblue tetrazolium veya sitokrom C yi indirgerler (93). Süperoksit bir radikal olmakla birlikte çok zararlı değildir. Ancak  $H_2O_2$  kaynağı olması ve geçiş metallerini indirgeyebilmesinden dolayı önemlidir. İki molekül süperoksit proton alarak hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene dönüşür (78).

#### 2.11.1.2 Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması ya da süperoksit anyonunun bir elektron alması sonucu peroksit molekülü meydana gelir. Peroksit molekülü de iki hidrojen atomuyla birleşir ve hidrojen peroksiti meydana getirir (94,95).

Hidrojen peroksitin oluşmasına neden olan bir diğer olay da kendiliğinden veya süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalizlenen dismutasyon tepkimesidir. İki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijen oluşturabilirler.



Hidrojen peroksit birçok bileşimi oksitleyici bir ajandır. Proteinleri, fosfolipidleri, tiyol grubu içeren enzimleri, karbohidratları ve DNA'yı hedef alıp fenton reaksiyonu aracılığıyla hasara neden olabilir (96).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bir serbest radikal değildir ancak yapısında su bulundurmasından dolayı biyolojik membranlardan geçebildiği için çok önemli bir moleküldür. Başta hidroksil ve hipokloröz asit olmak üzere birçok oksidanın oluşmasına yol açar (97).

Hidrojen peroksitin önemli bir görevi de intrasellüler iletişim molekülü olarak görev yapma yeteneğidir (78,98). İnsan metabolizmasında bir saat içerisinde yaklaşık 3x10<sup>9</sup> toksik hidrojen peroksit molekülü oluşmaktadır (99).

#### 2.11.1.3 Hidroksil radikali (OH<sup>·</sup>)

Bilinen en toksik radikaldir ve lipitler, proteinler ve nükleik asitler dâhil hemen hemen tüm biyolojik molekülleri okside edebilir (100). Biyomoleküllerle olan güçlü aktivitesinden dolayı hidroksil radikali diğer reaktif oksijen ürünlerine (ROS) nispeten biyolojik sistemlere daha fazla hasar vermektedir (101).

#### 2.11.1.4 Singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)

Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Oksijenin mutajenik ve yüksek enerjili formudur. Oksijenin eşleşmemiş elektronlarından birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale veya kendi spin yönünün tersine yer değiştirmesiyle oluşur (102,103)

Singlet oksijen in vivo ortamda sitokrom P450, endoperoksit sentetaz ve myeloperoksidaz reaksiyonlarıyla oluştuğu gibi iyonize radyasyonla da oluşabilir.

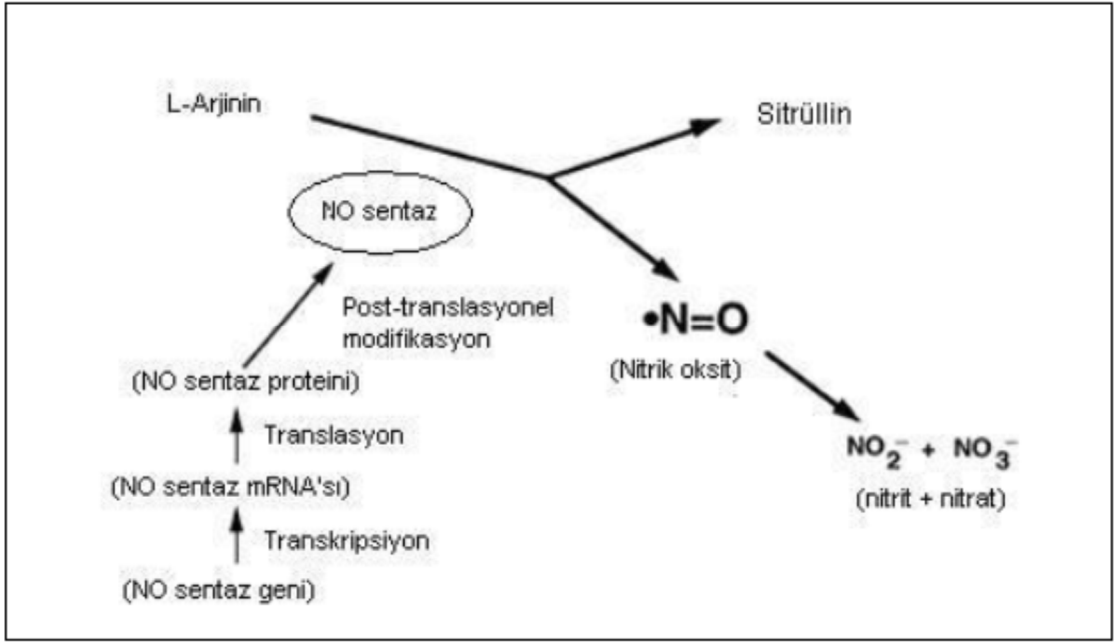
### 2.11.1.5 Nitrik oksit (NO)

#### 2.11.1.5.1 Nitrik oksitin yapısı ve fonksiyonları

NO, renksiz bir gazdır. Yüksek konsantrasyondaki NO oksijensiz ortamda oldukça stabil halde olup suda erime özelliği gösterirken, düşük konsantrasyondaki NO oksijen varlığında dahi stabildir. Nitrik oksit, oksijenle oksitlenerek NO<sub>2</sub> (nitrit) ve NO<sub>3</sub> (nitrat) oluşturabilmektedir. Dolayısıyla eşleşmemiş elektronu N ve O atomları üzerinde yer değiştirerek rezonans stabilitesi özelliği kazanarak membranlardan kolayca diffüze olabilmektedir (104) (Şekil 2.4). Oksijene göre hemoglobine 3000 kat daha fazla afinite ile bağlanabilmektedir. Ancak oksihemoglobin, NO'ı nitrata oksitleyerek bu etkisini kısa sürede nötrleştirmektedir (105).

**Tablo 2.4** Nitrojenin oksitlenmiş türleri

Formül	Adı
NO·	Nitrojen monoksit
NO <sup>+</sup>	Nitrozil
NO <sup>-</sup>	Oksinitrat
NO <sub>2</sub>	Nitrojen dioksit
NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Nitril iyonu (katyonu)
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrit
N <sub>2</sub> O	Dinitrojen monoksit
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Trioksonitrat



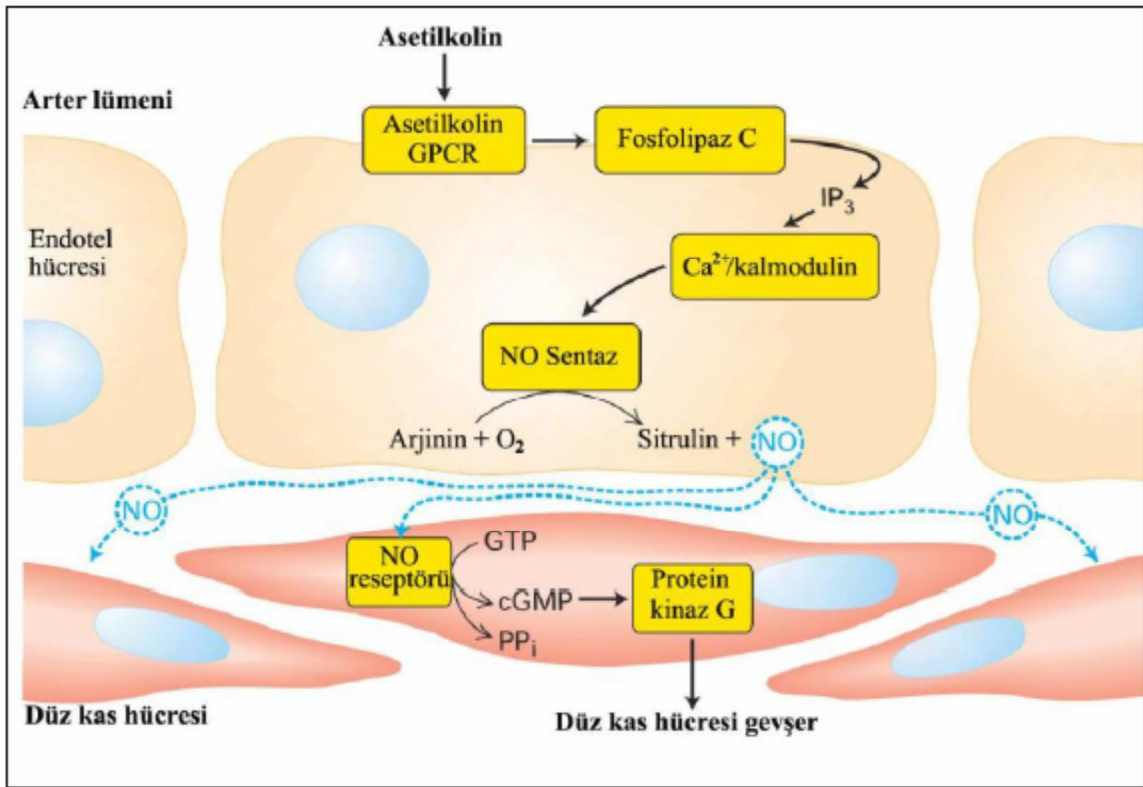
**Şekil 2.4** NO'nun L-argininden NOS geni tarafından sentezi

1987 yılında, damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapı izole edilirken nitrik oksit sentetaz (NOS) keşfedilmiş ve sonraki yıllarda EDRF' nin NO olduğu tespit edilmiştir (106,107). Bu şekilde başlayan NO ile ilgili araştırmalarda 1991'den sonra artış olmuştur. Bu araştırmalar sonucunda, fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü hakkında daha fazla bilgi edinilen NO, 1992 yılında yılın molekülü seçildi (106,107).

Nitrik oksit organizmanın hemen her yerinde bulunabilen çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik işlemlerde yer alan, biyolojik bir mediatördür (108). NO' in üzerinde yük taşınamaması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması hücreden hücreye kolayca geçmesini sağlar ve taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle radikal molekül olarak da adlandırılabilir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda zararlıyken NO düşük konsantrasyonlarda önemli fizyolojik olaylarda görev alır, kontrolsüz ve aşırı NO sentezi ise hücreler için zararlıdır. NO bu özellikleri sayesinde ideal bir fizyolojik haberci molekül özelliği kazanmaktadır (104). NO, çok kısa yarılanma süresine sahip olup 2-30 saniye içinde daha stabil olan nitrate oksitlenir (104,109). Hücreler arasında sinyal iletiminde yer alan hormon, nörotransmitter ve büyüme faktörleri gibi moleküllerin çoğu sıklıkla plazma membranı ile bağlantılı olan spesifik protein reseptörleri olarak görev yaparken, NO üretildiği hücreden dışarı diffüze olmakta ve

spesifik moleküler hedeflerinin bulunduğu hedef hücrenin içine girerek etkisini göstermektedir (108)

Nitrik oksit, damar düz kasında Guanilat Siklazı (GC) aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır. İntraselüler  $Ca^{+2}$  düzeyini ve miyozin hafif zincirinin defosforilasyonunu azaltarak kasın gevşemesine katkıda bulunur. Bununla birlikte endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ederek endoteli korur. Vasküler düz kas proliferasyonunu engelleyerek, vasküler tonusun kontrolünde de önemli bir role sahiptir (111).



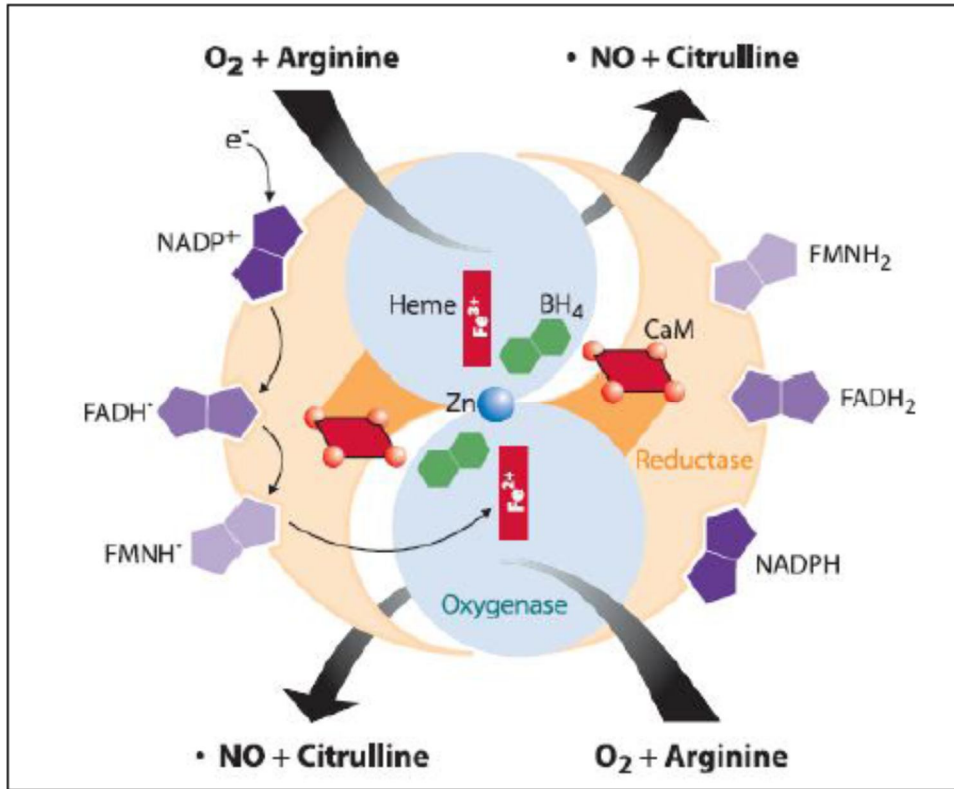
Şekil 2.5 Nitrik oksit etki mekanizması

Endotel hücrelerinden salınan NO, düz kas hücrelerine difüzyon ile geçer. Kas hücreleri içerisinde artan NO konsantrasyonu, cGMP artışını tetikler ve protein kinaz G'yi aktive eder (Şekil 2.5). Böylece hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeyi azalır ve kas hücreleri gevşer (112-114).

### 2.11.1.5.2 Nitrik oksit sentezi

NO, pek çok hücrede sitokrom p-450 redüktazın homoloğu olan nitrik oksit sentaz (NOS) enzim ailesi tarafından, endojen bir aminoasit olan L-argininin terminal guanidin grubunun NO'ya çevrilmesiyle sentezlenir (115). Bu reaksiyon sırasında moleküler O<sub>2</sub> ile kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotit (FAD), flavin mononükleotit (FMN), tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) ve hem kullanılır.

NO sentezi iki basamakta gerçekleşir; Birinci basamak, L-argininin NG - hidroksi-L-arginine hidroksilasyonudur. İkinci basamak ise, NG -hidroksi-L-argininin, L-sitrüllin ve NO'e oksidasyonudur (116). Sentez sonunda NO, nötralize edilerek çok kısa sürede nitrit ve nitrata dönüştürülür (117). Şekil 2.6 da NO'nun sentezi gösterilmiştir.



**Şekil 2.6** NO'nun sentezi

Asetilkolin, histamin, serotonin, trombin, ADP, bradikinin, norepinefrin, substant P ve izoproterenol gibi çeşitli agonistler, endotelden NO sentez ve salınımını

arttırabilmektedir (118,119). Bununla birlikte, NO salınımı için en fizyolojik agonist, süregelen shear stresdir (120).

NO sentazın birkaç izoformu tanımlanmıştır. Bu enzimleri temel olarak Constitutive (yapısal) NOS ve Inducible (uyarılabılır) NOS olmak üzere iki ana gruba ayırabiliriz. Yapısal NOS enzimlerinin nöronal NOS (NOS1–nNOS) ve endotelial NOS (NOS3-eNOS) olmak üzere iki izoformu mevcuttur (121).

#### 1-Konstitütif (cNOS)

a) Endotelyal NOS (eNOS)

b) Nöronal NOS ( nNOS)

#### 2-İndüklenebilir (iNOS)

### **Konstitütif nitrik oksit sentetaz (cNOS):**

Endotel hücrelerini uyarırlar ve bu sayede NO üretilmeye başlar. eNOS kofaktör olarak NADPH ve  $Ca^{+2}$  / kalmodulini kullanır. NG –Metil-L-arjinin ve NG –nitro-L-arjinin eNOS’u inhibe eder. Eğer hücrede  $Ca^{+2}$  ve  $Ca^{+2}$  / kalmodulin seviyesi yükselirse eNOS aktive olur. Endotelden sentezlenen NO difüzyon ile düz kas hücrelerine geçer ve daha sonra guanilat siklazı aktive ederek cGMP seviyesini arttırır. Tüm bunların sonucunda ise düz kaslarda gevşeme gerçekleşir (122,123).

Bu izoenzim özellikle damar endoteli, idrar yolu dokuları, periferik ve santral sinir sistemi gibi dokularda lokalize olmuştur. NOS, bu dokularda her zaman mevcuttur , ancak aktif değildir. Hücre içi iyonize  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun arttığı durumlarda  $Ca^{++}$  kalmodulinle birleşerek NOS enzimini aktive eder ve L-arjininden NO sentezi gerçekleşir. Fizyolojik şartlarda sadece cNOS aktiftir (122).

### **Nöronal NOS (nNOS)**

nNOS sinir sisteminde, adrenal bezde ve astrositlerde bulunmaktadır. Bu enzimin aktivitesi de kalsiyum kalmodulin bağımlıdır (123). nNOS ve eNOS kalsiyum bağımlı kalmodulin bağlanması mekanizmasını düzenler (124).

### **Endotelial NOS (eNOS)**

eNOS sentezi endotelial fonksiyonlarda, vasküler tonda ve biyolojik dokularda önemli rol oynar. Endotel hücrelerinde NO kalsiyum bağımlı nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenir (125).

eNOS oksidasyonu katalizler ve L-arjininden NO üretilir. Endotel bağımlı NO aracılı vazodilatasyon hormonlara karşı cevap olur (126).

### **İndüklenebilir NOS (iNOS)**

Sitoplazmik bir enzimdir ve aktiviteleri kalsiyumdan bağımsızdır. Sadece kalmoduline ihtiyaç duyarlar. Çünkü kalmodulin iNOS'un bir alt birimidir. Uzun süreli NO sentezinde görevlidir. Aktivitelerini glukokortikoidler inhibe eder (123). iNOS hücre içinde bulunmaz. Makrofajlarda ve damar endotelinde sentezlenir (122). iNOS kalsiyum iyonlarına bağımlı çalışmaz ve çeşitli inflamasyonlarda artar (124).

iNOS endotoksinler ve sitokinler tarafından pek çok hücrede indüklenir. iNOS büyük miktarda NO'yu serbest bırakır. Aktivitesindeki artış sitotoksiteye neden olur (127).

### **Mitokondri Nitrik Oksit Sentazı (mtNOS)**

Nitrik oksit sentezleyen ve mitokondride bulunan bir organeldir. Mitokondrideki NO aktivitesi bu enzim tarafından kontrol edilir. Mitokondri süperoksit ve oksijen radikallerinin çok fazla üretildiği bir organeldir (123).

### **Nitrik Oksit Sentetaz İnhibitörleri**

Nitrik oksit sentetaz inhibitörleri biyolojik sistemlerde NO'in rollerini araştırmada çok yararlı olmuşlardır. Nitrik oksit biyosentezinde L-arginin, NO'ya dönüşmektedir. Buna karşılık çeşitli L-arginin analogları ise L-arginin yerine geçerek NO yapımını kompetitif bir yolla önleyebilirler (128,129).

Nitro-arginin (NNA) kovalent bağ oluşturarak NOS proteinini değiştirmeden irreversibl inhibisyon yapar. L-nitro monometil arginin NOS inhibitörlerinin prototipidir ve bir arjinin analogudur. NG-nitro-L-arjinin metilester de arjinin analogu olarak NO sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek glukokortikoidlerin vitro olarak iNOS'ın

indüklenmesini önlerler. Ancak indüklenmiş iNOS aktivitesi üzerine etkileri yoktur (130).

#### 2.11.1.6 Nitrotirozin

NO hücrelerde peroksinitrit aracılı lipid oksidasyon reaksiyonları oluşturması nedeniyle hem prooksidan ve hem de lipid radikal zincir oluşumuna engel olma kapasitesiyle çift yönlü etki gösteren bir moleküldür (131). NO yüksek miktarda üretildiğinde süperoksit radikali ile reaksiyona girerek peroksinitrite dönüşmekte ve hücre hasarda önemli rol oynamaktadır (132). Peroksinitrit proteinlerdeki veya serbest haldeki tirozinin fenolik halkasına nitro grubu ekleyerek 3- Nitrotirozini oluşturur. Bu reaksiyon spontan olarak oluşabileceği gibi, geçiş metalleri, SOD, CO<sub>2</sub> ve miyeloperoksidaz tarafından katalize edilir (133-135). Nitrit ve hipokloröz asit reaksiyon ürünleri gibi ajanların peroksinitritten bağımsız olarak nitrotirozin oluşturabildiklerinin bildirilmesine karşın (136), biyolojik sistemlerde oluşan nitrotirozinin yaygın olarak oluşabilen peroksinitritten dolayı oluşması daha olasıdır (135). Nitrotirozin'in, peroksinitrit oksidasyonunun kararlı son ürünü olması nedeniyle Nitrotirozin ölçümünün NO bağımlı in vivo hasarın tespit edilmesinde kullanışlı bir belirteç olduğu bildirilmektedir (137).

3-NT, normal bireylerin plazma ve dokularında saptanamayacak kadar düşük seviyelerdeyken infalmatuar ve dejeneratif süreçler gibi artmış NO $\cdot$  üretimi ve oksidatif stres ile ilişkili durumlarda anlamlı miktarda artış gösterir . 3-nitrotirozinin Ateroskleroz, Multipl Skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve hayvan modellerinde, kistik fibroz, astım, akciğer hastalıkları, miyokardiyal arıza, felç, amiyotrofik lateral skleroz, kronik hepatit C, siroz, diyabette yüksek değerler bildirilmiştir (138,139).

Nitrotirozin ve nitrik oksit;

1- hastalık prognozunun saptanmasında

2-, hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde,

3- hastalıkların ayırıcı tanısında

4-tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verir.(140)



Nitrotirozin ve nitrik oksit bir çok hücrede bulunmasına rağmen son yıllarda beyin hasarını göstermede etkili bir markerdir. Yapılan bir çalışmada hamile farelere fetal beyin gelişimi sırasında civaya maruz bırakılmış ve nitrerjik aktiviteye bakılmış. Dentate gyrus moleküler katmanı, lacunosum moleküler ve tabaka radiatunda nitrojenik aktivitenin arttığı gözlenmiş (141).

### **2.11.2 Serbest radikallerin kaynakları**

Serbest radikaller organizmalarda normal metabolik aktivitede meydana gelen oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları sırasında, organizmada yabancı maddelerin (ksenobiyotiklerin) metabolize edilmesinde veya organizmanın radyasyon gibi dış etkilere maruz kalmasıyla oluşabilir (99,142). Organizmada serbest radikal kaynakları başlıca iki alt grupta toplanabilir.

#### **2.11.2.1 Biyolojik kaynaklar**

Aktifleşmiş fagositler, antineoplastik ajanlar (Kanser ilaçları, örneğin; bleomisin, doxurobisin, andriamisin), radyasyon, alışkanlık yapan maddeler (alkol, uyuşturucu), çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasallar, pestisitler, sigara dumanı, anestezipler), stres (streste artan katekolamin sonucu katekolaminlerin oksidasyonu), bunlara örnek olarak verilebilir (143-145)

#### **2.11.2.2 İntrasellüler kaynaklar**

Küçük moleküllerin oksidasyonu (tiyoller, hidrokarbonlar, katekolaminler, flavinler), enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dehidrojenaz, hemoglobin), mitokondrial elektron transport zinciri, endoplazmik retikulum (ER) ve nükleer membran transport sistemi (sitokrom P450, sitokrom b5), peroksisomlar (oksidazlarflavoproteinler), plazma membranı (lipooksijenaz, lipid peroksidasyonu,

fagositlerde NADPH oksidaz), oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi, travma, intoksikasyon) bunlara örnek olarak verilebilir (94,146,147)

### **2.11.3 Serbest radikallerin yol açtığı hasarlar**

Serbest radikaller, genelde iç ve dış etkenlere bağlı olarak üretimindeki artış ve antioksidan sistemin yetersizliğine bağlı olarak başta membran lipidleri olmak üzere, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ya önemli zararlar verebilmektedirler. Bu zararlar hücrenin cinsine, maruz kalınan strese ve şiddetine bağlı olarak (148,149), toksik, mutajenik veya karsinojenik olabilir (78).

#### **2.11.3.1 Lipitler üzerine etkileri**

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en çok etkilenen yapı membran lipidleridir (94). Hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona neden olurlar (149,150). Bunun sonucunda membran akışkanlığında bozulma ve permeabilite değişiklikleri meydana gelir (151). Peroksidasyon bir metilen grubundan bir hidrojen atomunu yerinden çıkararak herhangi bir radikal tarafından başlatılabilir. Oksijen peroksil radikalini oluşturmak için karbon radikale eklenir ve sonuçta diğer lipit molekülünden bir H atomunu çıkararak lipit hidroksili oluşturur. Bu yeniden düzenleme ile endoperoksitler daha ileri derecede oksidasyon sonucunda ise melandialdehit (MDA) oluşabilir (152,153). MDA hücre membranlarında iyon alışverişine etki ederek bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitelerinin değişimi gibi olumsuz sonuçlar meydana gelir (154).

#### **2.11.3.2 Proteinler üzerine etkileri**

Proteinlerin, serbest radikal hasarlarından ne derece etkileneceği proteinin aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest

radikallerle reaktivitesi daha yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenmektedirler (78). “Hem” proteinleri de serbest radikallerin oluşturduğu hasarlardan büyük ölçüde etkilenirler, özellikle oksihemoglobin süperoksit ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek methemoglobini oluşturur (146,155,156). Proteinlerin tiyol gruplarının oksidasyonu, enzim fonksiyonundaki kayıplara, membran iyon ve metabolit transportunda aksamalara ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır (157). Serbest radikallerin proteinler üzerinde neden olduğu başlıca değişiklikler şunlardır (152);

- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- Proteinlerin fragmentasyonu,
- Proteinlerin agregasyonu ve çapraz bağlanmalar,

#### 2.11.3.3 Karbonhidratlar üzerine etkileri

Serbest radikallerin etkisiyle, monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehid yapısında ürünler meydana gelir. Okzoaldehidler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağ oluşturabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu yüzden kanser ve yaşlanma gibi olaylarda etkili oldukları düşünülmektedir (158).

#### 2.11.3.4 Dna üzerine etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikallerin mutajenik etkilerinden dolayı DNA üzerinde önemli hasarlara neden olduğu bilinmektedir (159). DNA'nın yarılması, DNA-protein çapraz bağları, purinlerin otooksidasyonu gibi bazı durumlar reaktif oksijen türlerinin özellikle de hidrosil radikalinin neden olduğu hasarlardır (160,161). Ayrıca aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit, membrandan geçerek hücre çekirdeğinde hasarlara yol açabilmektedir (94,103,). Eğer hidrosil radikali DNA'nın yakınlarında oluşursa purin ve primidin bazlarına etki ederek mutasyona

neden olur. Singlet oksijenin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girerler (95).

#### **2.11.4 Antioksidan savunma sistemleri**

Normal fizyolojik şartlarda, hücreler oluşan serbest radikal ürünlerinin belirli bir düzeyin altında tutulması ve dolayısıyla onların neden olduğu oksidatif hasarların engellenmesi için enzimatik ve nonenzimatik yapılardan oluşan antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler. Hücreler bu sayede serbest radikallerden ve lipid peroksidasyonundan korunurlar (97,162,163,164).

Özellikle enzimatik savunma sistemleri reaktif oksijen türevleri, reaktif nitrojen türevleri (RNT) ve bunların ara ürünlerini ortadan kaldırma, nötralize etme ya da süpürme yeteneğine sahip molekülleri içerirler (165).

Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler; (166,167).

- 1- Serbest radikal oluşumunun engellenmesi
  - a- Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırarak
  - b- Oksijeni uzaklaştırarak veya konsantrasyonunu azaltarak
  - c- Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak
  
- 2- Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi
  - a- Toplayıcı etki: ROS lerini etkileyerek onları tutmaya ve daha az reaktif başka moleküllere çevirmeye yönelik etki (enzimler).
    - b- Bastırıcı etki: ROS leri ile etkileşim onlara bir proton ekleyerek aktivite kaybına neden olan etki (flavinoidler, vitaminler).

c- Onarıcı etki

d- Zincir kırıcı etki: ROS lerini ve zincirleme reaksiyon başlatacak

olan diğer maddeleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (hemoglobin, seroplazmin, mineraller, vitaminler).

Çeşitli özellikteki serbest radikaller için hidrofilik ve lipofilik antioksidanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Hidrofilik özellikteki antioksidanlar sitozol ve ekstrasellüler sıvılarda, lipofilik özelliktekiler ise membranda ve lipoproteinlerde yer almaktadırlar (168).

Antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik olarak sınıflandırılırlar. Hücresele seviyede etkili olan enzimatik sistemler içinde birincil olan antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon proksidaz (GSH-Px), yer alır. Bu birincil savunma enzimlerinden başka dolaylı olarak antioksidan sistem içinde yer alan glutatyon redüktaz (GSH-Rd) ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzimleri de vardır ve bunlara ikincil antioksidan enzimler denilmektedir. Non enzimatik antioksidan savunma sistemleri ise başlıca glutatyon (GSH), vitamin A, C, E, melatonin, albümin, bilirubin, ürik asit vb. den meydana gelmektedir (169).

### **2.11.5 Enzimatik antioksidanlar**

#### **2.11.5.1 Süperoksit dismutaz (süperoksit: süperoksit oksidoredüktaz) (sod)**

İlk olarak 1968 yılında McCord ve Fridovich tarafından tanımlanan süperoksit radikallerinin katalitik olarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen ve lipit peroksidasyonu inhibe eden bir metalloenzimdir (167,170)

$2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$  reaksiyonu kendiliğinden gerçekleşebildiği gibi, SOD katalizörlüğünde 4000 kat daha hızlı gerçekleşmektedir (146).

Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit radikali üretilmesine rağmen intrasellüler süperoksit miktarı SOD sayesinde düşük tutulmaktadır.

Reaksiyon sonucunda membrandan geçemeyen süperoksit radikali membrandan geçebilen hidrojen peroksit'e dönüşmektedir. Hidrojen peroksit, geçiş metalleri iyonlarının varlığında Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile son derece reaktif olan hidroksil radikallerine dönüşmektedir (97) bu nedenle SOD aktivitesindeki artışın oluşturabileceği aşırı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> birikmesinin ancak CAT ve GSH-Px enzimlerinin artan aktiviteleri ile kontrol edilebileceği ileri sürülmektedir.

Süperoksit dismutazlar, merkezlerinde bulunan geçiş metallerine göre, Cu/Zn-SOD, Mn-SOD ve Fe-SOD olmak üzere üç sınıfa ayrılır (171).

#### 2.11.5.2 Glutatyon peroksidaz (gsh-px):

GSH-Px'in molekül ağırlığı yaklaşık 85.000 dalton olup hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Bu enzimin  $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$  reaksiyonunu katalizler(172).

GSH-Px başlıca sitozolde ve mitokondride bulunur. Eritrositlerde mitokondri olmadığı halde yüksek aktivitede GSH-Px mevcuttur. GSH-Px, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi ve lipit hidroperoksitlerini indirgenmiş glutatyonun (GSH) oksidasyonu yoluyla uzaklaştırır. Sitozolik hasara karşı etkin bir koruyucu mekanizma sağlar. GSH-Px aktivitesindeki azalma H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin artmasına ve hücre hasarına yol açar. GSH-Px selenyum bağlı bir enzim olup, enzimin aktif sahasında selenosistein aminoasidi izole edilmiştir (172). GSH-Px'in türe ve dokulara bağlı değişkenlik gösteren, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin metabolizmasına katılmayıp organik peroksitleri detoksifiye eden, özellikle rat barsaklarından izole edilen selenyumsuz çeşidi de mevcuttur (173). GSH-Px, katalaz ile aynı fonksiyonu üstlenmiştir. Ancak hücre içi dağılım açısından farklılık mevcuttur. GSH-Px düşük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonlarında etkili olup, lipit hidroperoksitlerini uzaklaştırmada katalazdan daha önemli bir rol oynamaktadır ve oksijen yaralanmasına karşı katalazdan daha fazla koruyucudur (149).

### 2.11.5.3 Katalaz (hidrojen peroksit redüktaz) (CAT):

Katalazın doğada yaygın olarak bulunan bir enzim olduğu 1901'de O. Loew tarafından ifade edilmiştir. İlk olarak da 1937'de Sumner ve Dounce tarafından sığır karaciğerinden kristal formda izole edilmiştir (174). Dokuların katalaz aktivitesi büyük değişkenlik gösterir. En fazla karaciğer ve böbrekte en az bağ dokusunda bulunmaktadır. Dokularda başlıca mitokondri ve peroksizomlardadır (149). Eritrositlerde çözülmüş bir durumda mevcuttur. Kanın katalaz aktivitesi eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Katalaz  $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$  reaksiyonunu katalizler (93).

### 2.11.5.4 Malondialdehit (MDA):

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. MDA, kanda ve idrarda ortaya çıkar ve lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi uyum gösterir. Oksidatif stresi belirlemede lipid oksidasyonunu MDA ölçümleri yansıtır.

### **2.11.6 Enzim olmayan antioksidanlar**

Reaktif türler ve serbest radikallerin dengeli bir konsantrasyonda tutulması amacıyla oluşturulan hücrel savunmaya, enzimatik olmayan bazı komponentler de katılır (86). E, C ve A vitaminleri, ürik asit, beta-karoten gibi moleküller bu grup antioksidanlar arasındadır.

Vitamin E: Vitamin E dokularda en önemli zincir kırıcı antioksidandır ve lipid peroksidasyonuna karşı ilk sıradaki korunma mekanizmasıdır. Bu etkisini erken dönemde hücre membranlarını serbest radikallerin zararından, serbest radikalleri tutarak yapmaktadır (175). E vitamini ile GSH-Px serbest radikallere karşı birbirini tamamlayıcı etki göstermektedir (91).

Vitamin C (Askorbik asit): Taze sebze ve meyvelerde özellikle turunçgillerde bol miktarda bulunan, suda eriyebilen bir vitamindir. İnce bağırsaklardan kolayca emilir. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler (93).

$\beta$ -Karoten: Lipitte çözünebilen bir antioksidandır.  $\beta$  -karoten'in singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile direkt olarak etkileşerek antioksidan rolü oynadığı tespit edilmiştir (91).

Glutasyon (GSH): Karaciğerde sentezlenen bir tripeptittir. Glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden meydana gelmiştir. Proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur. GSH serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif strese karşı korur (53).

Melatonin: Hidroksil radikalini ortadan kaldıran güçlü bir antioksidandır. Melatonin lipofilik yapıda olup, hücrenin bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabildiği için çok geniş bir alanda antioksidan aktivite gösterir (146).

Selenyum (Se): Eser bir element olan Se, GSH-Px'in aktif bölgesinin bir komponentidir (176).

Ürik asit: Normal plazma konsantrasyonunda hidroksil, süperoksit, peroksit radikallerini ve singlet oksijeni temizler. Lipit radikalleri üzerinde etkisi yoktur. Ayrıca C vitamini oksidasyonunu engeller (146).

Bilirubin: Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır. Zincir kırıcı antioksidan olarak önemli fonksiyonları vardır (146).

Ferritin: Dokudaki demiri bağlar. Demirin ferritine bağlanması Fenton reaksiyonunu önler (93).

Serüloplazmin: Ferrooksidaz aktivitesi gösteren bir glikoproteindir. Ferro demirin ( $Fe^{+2}$ ) oksidasyonunu katalize ederek Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (93,173).

Albümin: Albümin, bakır iyonlarını bağlama özelliğine sahip olup; süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısı şeklinde antioksidan fonksiyonu göstermektedir (93).

Transferrin: Dolaşımdaki serbest demiri bağlar ve bağlı demir lipit peroksidasyonu ve hidroksil radikali oluşumunu stimüle edemez (173,176). Ayrıca; sistein, laktoferrin, sitokinler, demir şelatörleri, oksipürinol, mannitol, probukol, desferroksamin, ebselen de enzimatik olmayan antioksidanlar arasında sayılmaktadır (91).



## 2.12 Civanın Serbest Radikal Oluşumu Ve Antioksidanlarla İlişkisi

Toksik metallerin; oksidatif stresi başlatan yaşlanma ve hastalık mekanizmalarında rol oynayan hidrojen peroksit, süperoksit anyon ve hidroksil radikaller gibi reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) oluşmasına sebep olduğu bildirilmektedir. Yapılan birçok çalışmada civa, demir, bakır, krom, manganez, kadmiyum, nikel gibi çeşitli metallerin serbest radikallerin oluşumuna katkıda bulunabileceği ve/veya birçok dokuda oksidatif stresi başlatarak hücrel hasara neden olabileceği gösterilmiştir (177,178). Civa metabolik olarak aktif alanlarda çok düşük seviyelerde bulunduğu bile yüksek düzeyde toksik bir etkiye sahip olup ağır metaller arasında prooksidant etkisine önem verilen bir metaldir. İnsan granülosit hücrelerinde yapılan bir çalışmada çok düşük düzeydeki civa dozunun in vitro şartlarda nötrofil hücrelerinden ROS üretilmesini artırdığı ve bazı nötrofil fonksiyonlarının baskılanması için yeterli olduğu gösterilmiştir (179). Metallerin ROS oluşumunu hücrel antioksidan savunma mekanizmalarını bozarak, örneğin glutatyonun tüketilmesi ve/veya anahtar antioksidan enzimlerin inhibe olması yolu ile sağladığı ileri sürülmekte ve buna bağlı olarak hücrelerde artan miktarlarda ROS biriktiği bildirilmektedir (180). GSH hücre içi şelatör rolü oynayarak civanın temel hücrel yapılar ile nükleofilik etkileşime girmesini önler (84). Glutatyonun tükenmesi hücrelerin serbest radikaller ve ROS'ları parçalama yeteneğinin azalmasına ve hücrelerdeki genel oksidatif potansiyelin artmasına neden olabilir (85).

$Hg^{+2}$ 'nin hücrel ROS düzeyini arttırmasında bir diğer mekanizmanın ise antioksidan savunma sistemindeki önemli enzimlerin aktivitelerini inhibe etmesi olabileceği düşünülmektedir (89). Alternatif olarak  $Hg^{+2}$ 'nin ROS seviyelerini  $H_2O_2$  üreten enzimlerin aktivitelerini stimüle ederek de arttırabileceği belirtilmektedir (180).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine, Çocuk Nöroloji Polikliniğine ve Gaziantep Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine 20 Şubat 2012 - 3 Mart 2012 tarihleri arasında başvuran ve akut civa zehirlenmesi tanısı alan 42' si kız, 23' ü erkek olmak üzere toplam 65 vaka, hasta grubu olarak değerlendirildi. Kontrol grubuna ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran ancak intoksikasyon öyküsü ve nörolojik bulguları olmayan; farklı tanılar için kan örneği alınacak olan, sağlıklı 17' si kız, 6' sı erkek toplam 23 gönüllü dahil edildi. Hasta grubu olarak değerlendirilen vakaların alınan öykülerinden Kahramanmaraş ili'nin Elbistan, Afşin ve Göksun ilçelerinde ve Gaziantep ilinde bazı okulların laboratuvarlarında kaza ile civaya temas ettikleri öğrenildi. Ayrıca hasta grubundaki bazı öğrencilerin civaları evlerine götürerek civayla oynadıkları ve civayı sobaya attığı ve diğer aile bireylerinin de solunum yoluyla veya dokunarak civaya maruz kalmalarına neden olduğu öğrenildi. Bulantı, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi şikayetlerle başvuran ve civa ile temasları olduğu bilinen vakalardan kan ve idrar civa düzeylerini belirlemek amacıyla örnekler alındı. Hastaların fizik muayene bulguları da kaydedildi. Kan civa düzeyi 10 µg/l' nin üzerinde ve/veya idrar civa düzeyi 15 µg/l' nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum civa düzeyleri hastaneye geldikleri anda spot kanda bakıldı ve yine ilk hastaneye başvuruda idrar civa düzeyleri çalışılması için 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Ayrıca aynı anda akut civa zehirlenmesinin kan Nitrik Oksit ve Nitrotirozin düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amacıyla ayrıca kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumları alındı ve -20°C' de saklandı. Laboratuvarında düzey belirlemesi çalışması yapılmadan önce, -20 C' de bekletilen kan örnekleri +4 C' de çözünmeye bırakıldı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında Nitrik Oksit ve Nitrotirozin düzeyi çalışıldı. Kan ve idrar civa düzeyleri ise Kahramanmaraş İl Sağlık Müdürlüğü ve Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla Ankara Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü Laboratuvarında ICP-MS (Inductively coupled plasma-mass spectrometer) yöntemi ile çalışıldı. Akut civa zehirlenmesinin Nitrik Oksit ve Nitrotirozin düzeyi ile ilişkisini araştırmak için alınan kan örneklerinde, serumda Nitrik oksit (NO) tayini Griess reaksiyonu ve modifiye kadmiyum reaksiyonu ile üretilen nitrit

sülfanilamid ve buna bağı N-naftiletilediamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan rengin 545 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenmiştir. Sonuçlar µmol/L cinsinden tanımlandı. Serum örneklerinde 3-NT düzeyleri çift sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ayrıca hastaların anamnezleri alındı, fizik muayene bulguları kaydedildi. Çalışma gruplarının verileri karşılaştırılırken Independent Samples t-test testi kullanıldı. Verilerde p değerinin < 0,05 olması anlamlı farklılığın bulunduğu şeklinde yorumlandı.

Çalışmamız 14.04.2014 tarihinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun 2014/01-07 karar no ile onay almıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi;

**Hasta grubu için**

- Civaya maruz kalmaları
- Kan civa düzeyinin 10 µg/l' nin üzerinde ve/veya idrar civa düzeyinin 15 µg/l' nin üzerinde olması

**Kontrol grubu için**

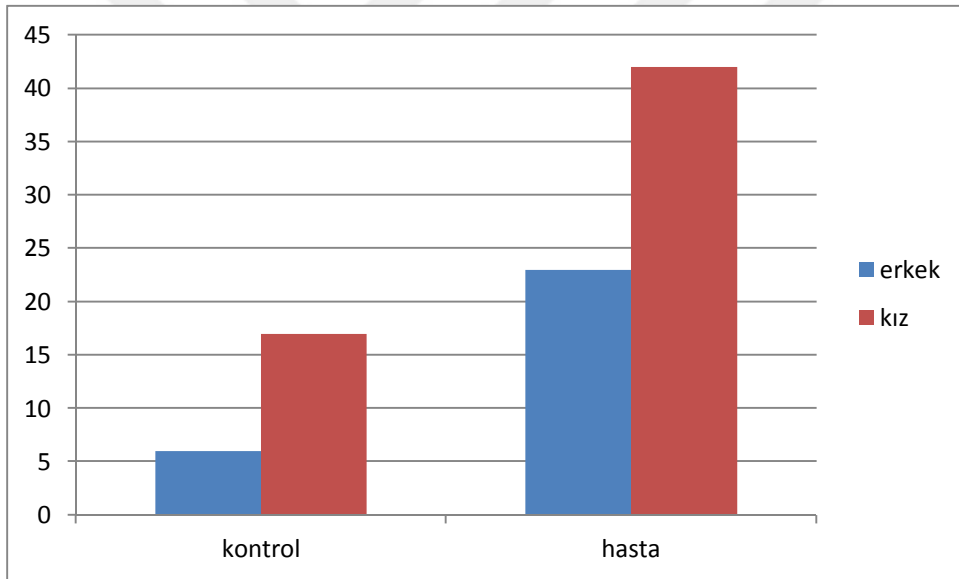
- Civaya maruz kalmamaları
- İntoksikasyon öyküsü olmayan ve nörolojik bulguları olmayan sağlıklı gönüllüler

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; civa zehirlenmesi olan grubun (hasta) % 64,6 sı (42) kız, kontrol grubunun % 73,9' u (17) kız olarak saptandı. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,415) (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

**Tablo 4.1** Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Grup	Cinsiyet			p
	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	
Kontrol	17 (73,9)	6 (26,1)	23 (100)	0,415
Hasta	42 (64,6)	23 (35,4)	65(100)	

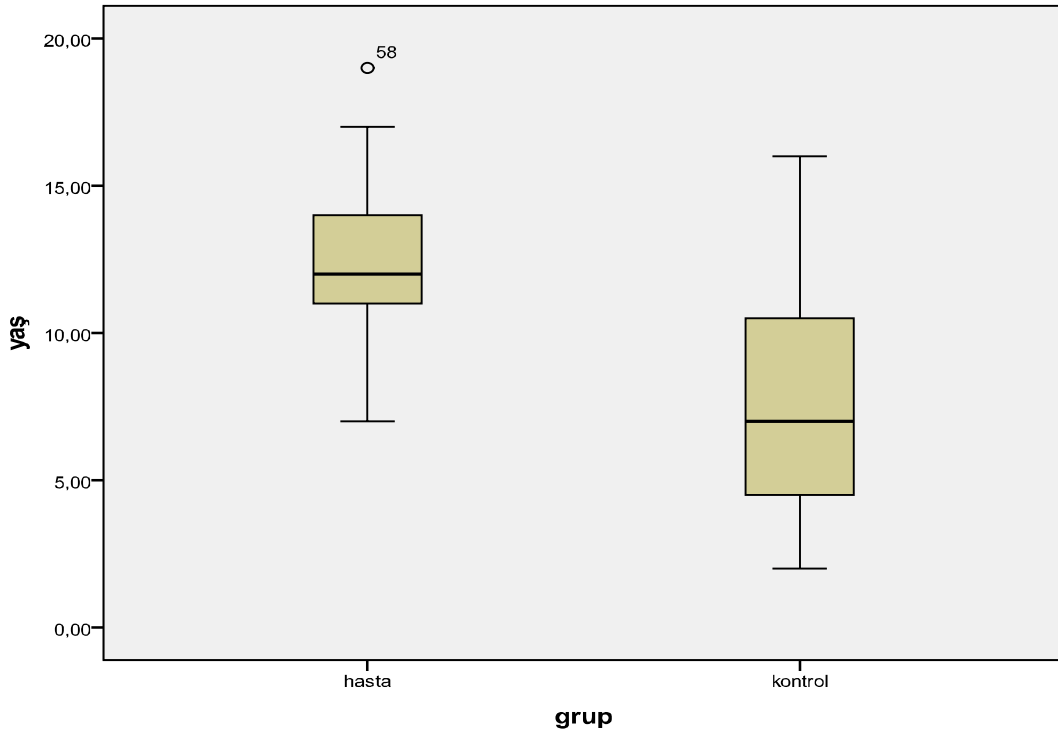


**Şekil 4.1** Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Civa zehirlenmesi olan grubun yaş ortalaması  $12,3 \pm 2,2$  iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $7,95 \pm 3,8$  idi. Yaş bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

**Tablo 4.2** Çalışma gruplarının yaşları

Grup	Yaş		P
	Ortalama $\pm$ ss	min – max	
Kontrol (n=85)	$7,95 \pm 3,8$	2-16	p<0.001
Hasta (n=85)	$12,3 \pm 2,2$	7-19	

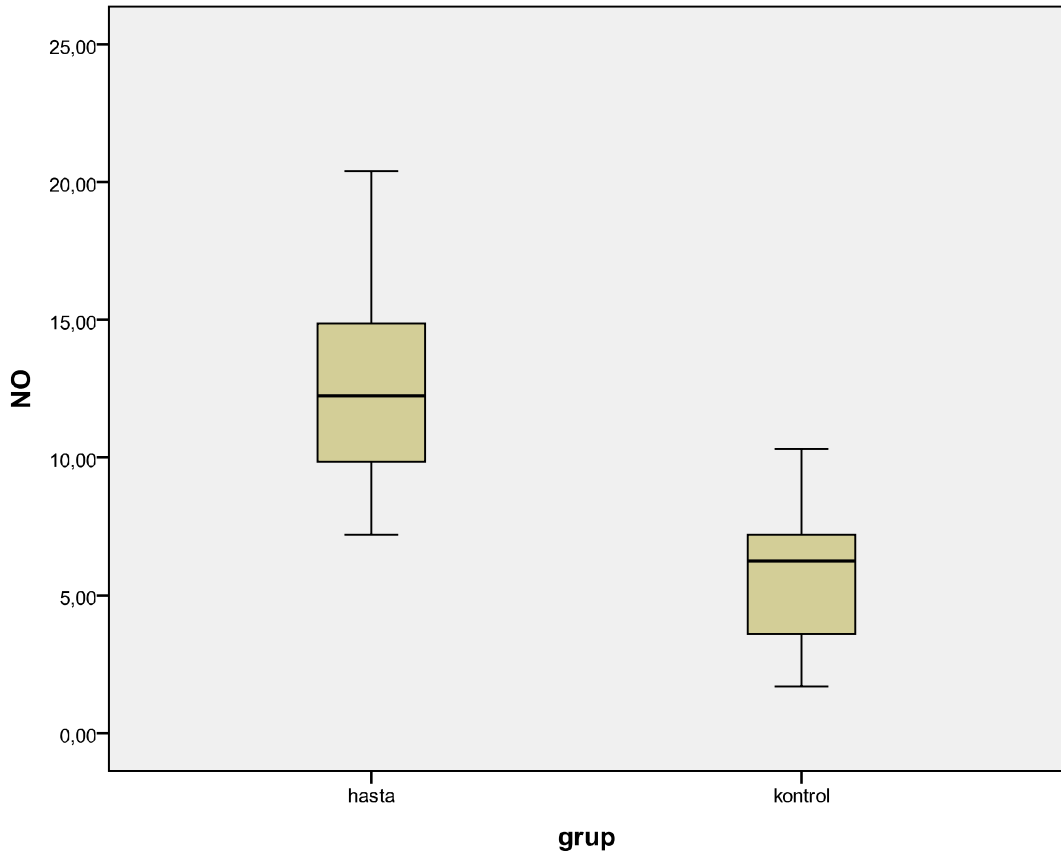


**Şekil 4.2** Çalışma gruplarının yaşları

Hasta ve kontrol grubundaki ortalama kan NO düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki NO düzeyi  $12,8420 \pm 3,5968$  ( $\mu\text{mol/litre}$ ) iken kontrol grubundaki  $5,6452 \pm 5,6452$  ( $\mu\text{mol/litre}$ ) idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.3 Şekil 4.3).

**Tablo 4.3** Hasta ve kontrol grubundaki NO düzeyleri

Grup	NO( $\mu\text{mol/litre}$ )		
	Ortalama $\pm$ ss	min - max	P
Kontrol (n=23)	$5,6452 \pm 5,6452$	1,68-10,32	p < 0,001
Hasta (n=65)	$12,8420 \pm 3,5968$	7,20-20,40	

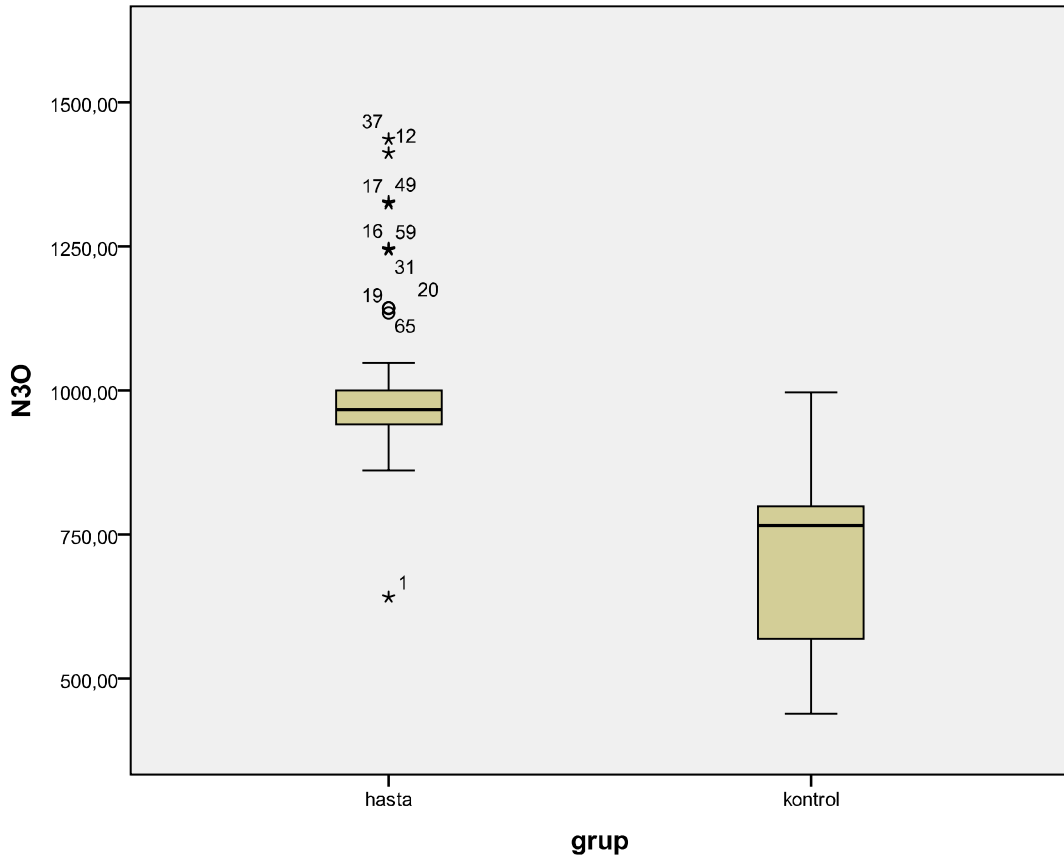


**Şekil 4.3** Hasta ve kontrol grubundaki NO düzeyleri

Hasta ve kontrol grubundaki ortalama kan Nitrotirozin düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki Nitrotirozin düzeyi  $1004,9 \pm 129,7$  nmol/lt iken, kontrol grubundaki Nitrotirozin düzeyi  $707,1 \pm 167,2$  nmol/lt idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.4, Şekil 4.3).

**Tablo 4.4** Hasta ve kontrol grubundaki Nitrotirozin düzeyleri

Grup	Nitrotirozin (nmol/litre)		
	Ortalama $\pm$ ss	min - max	p
Kontrol (n=23)	707,1335 $\pm$ 167,2	438,90-996,40	p<0,001
Hasta (n=65)	1004,9655 $\pm$ 129,78	641,30-1436,30	

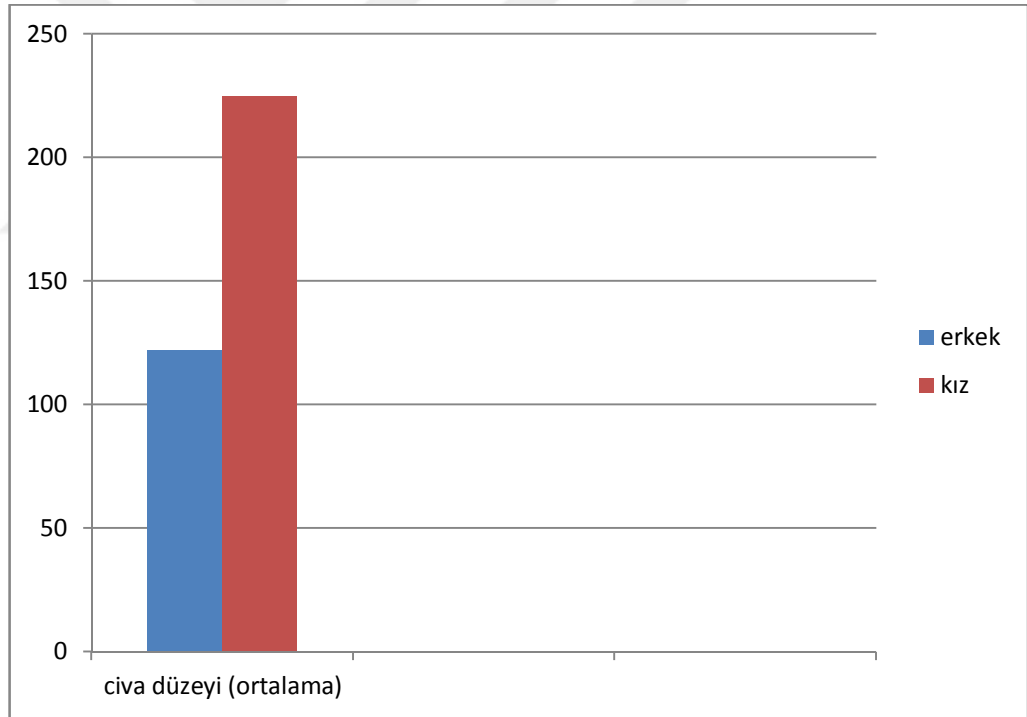


**Şekil 4.4** Hasta ve kontrol grubundaki Nitrotirozin düzeyleri

Hasta grubundaki kızlarda ortalama kan civa düzeyleri  $225,022 \pm 543,1 \mu\text{g/l}$  iken erkeklerde  $122,139 \pm 310,13 \mu\text{g/l}$  idi. Kızlardaki civa düzeyleri ile erkeklerdeki civa düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,22$ ) (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

**Tablo 4.5** Hasta grubundaki cinsiyete göre civa düzeyleri

Cinsiyet	Civa düzeyi Ortalama $\pm$ ss ( $\mu\text{g/l}$ )	P
Kız (n=42)	$225,022 \pm 543,1$	0,22
Erkek (n=23)	$122,139 \pm 310,13$	



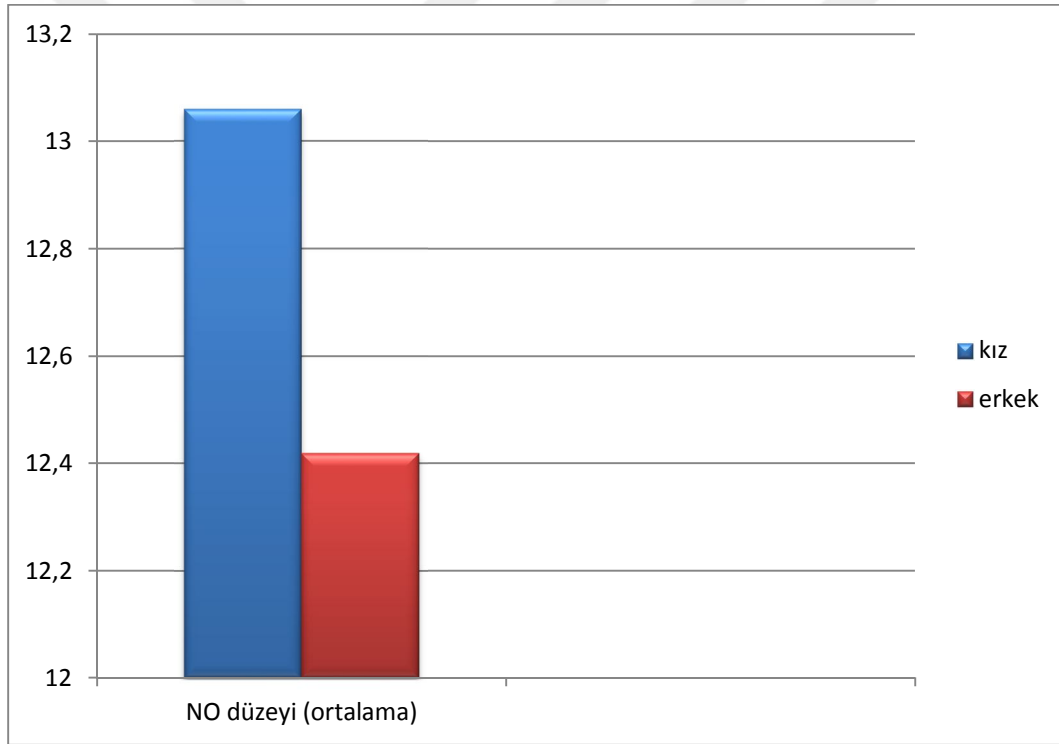
**Şekil 4.5** Hasta grubundaki cinsiyete göre civa düzeyleri



Hasta grubundaki kızlarda ortalama kan NO düzeyi  $13,06 \pm 3,66$  ( $\mu\text{mol/litre}$ ) iken erkeklerde  $12,42 \pm 3,51$  ( $\mu\text{mol/litre}$ ) idi. Cinsiyetler arasında NO düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,49$ ) (Tablo 4.6, Şekil 4.6).

**Tablo 4.6** Hasta grubundaki cinsiyete göre NO düzeyleri

Cinsiyet	NO düzeyi Ortalama $\pm$ ss( $\mu\text{mol/litre}$ )	p
Kız (n=42)	$13,06 \pm 3,66$	0,49
Erkek (n=23)	$12,42 \pm 3,51$	

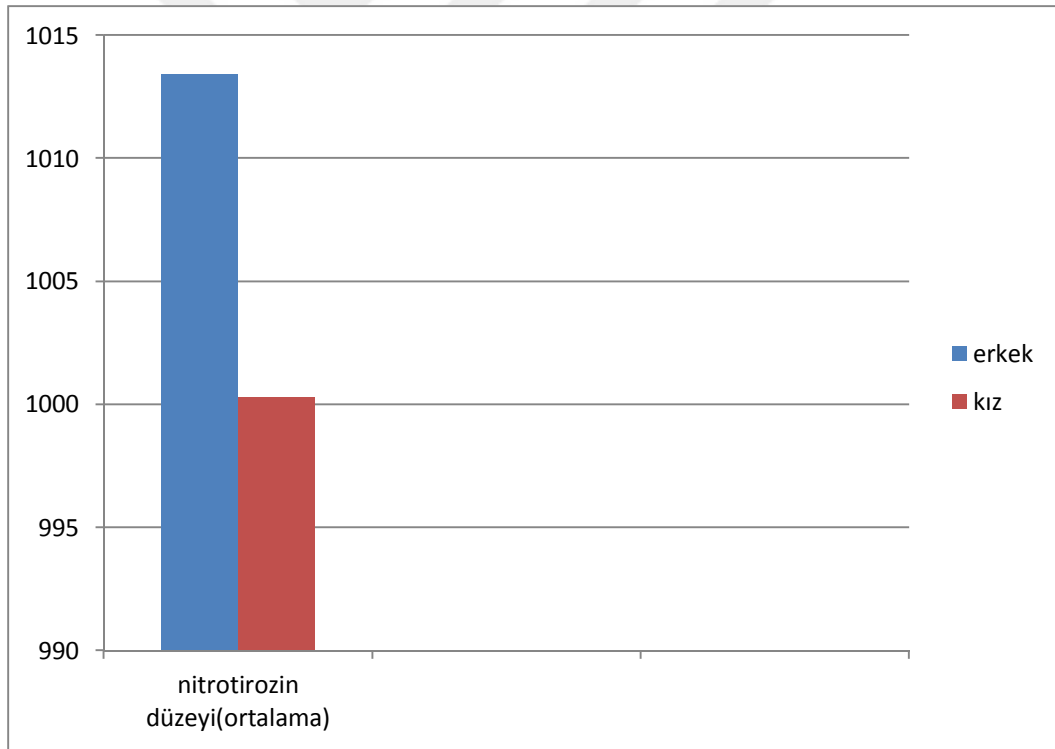


**Şekil 4.6** Hasta grubundaki cinsiyete göre NO düzeyleri

Hasta grubundaki kızlarda ortalama kan Nitrotirozin düzeyi  $1000,31 \pm 119,96$  (nmol/litre) iken erkeklerde  $1013,45 \pm 148,53$  (nmol/litre) olarak bulundu. Cinsiyetler arasında NO düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,70$ ) (Tablo 4.7, Şekil 4.7).

**Tablo 4.7** Hasta grubundaki cinsiyete göre Nitrotirozin düzeyleri

Cinsiyet	Nitrotirozin düzeyi Ortalama $\pm$ ss (nmol/litre)	P
Kız (n=42)	$1000,31 \pm 119,96$	0,70
Erkek (n=23)	$1013,45 \pm 148,53$	



**Şekil 4.7** Hasta grubundaki cinsiyete göre Nitrotirozin düzeyleri

Hasta grubunda 7-12 yaş aralığında olanların civa düzeyleri ortalama  $186,13 \pm 414,06$   $\mu\text{g/l}$  iken 13-19 yaş aralığında olanlarda  $191,03 \pm 531,97$   $\mu\text{g/l}$  olarak saptandı. Civa düzeyi bakımından iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,96$ ) (Tablo 4.8, Şekil 4.8).

**Tablo 4.8** Hastaların yaş grubuna göre civa düzeyleri

Yaş Grupları	Civa düzeyi Ortalama $\pm$ ss ( $\mu\text{g/l}$ )	P
7-12 (n=32)	$186,13 \pm 414,06$	0,96
13-19 (n=33)	$191,03 \pm 531,97$	

Hasta grubunda 7-12 yaş aralığında olanların ortalama kan NO düzeyi  $12,36 \pm 3,20$  ( $\mu\text{mol/litre}$ ) iken 13-19 yaş aralığında olanlarda  $13,30 \pm 3,93$  ( $\mu\text{mol/litre}$ ) olarak bulundu. NO düzeyi bakımından iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,29$ ) (Tablo 4.9, Şekil 4.8).

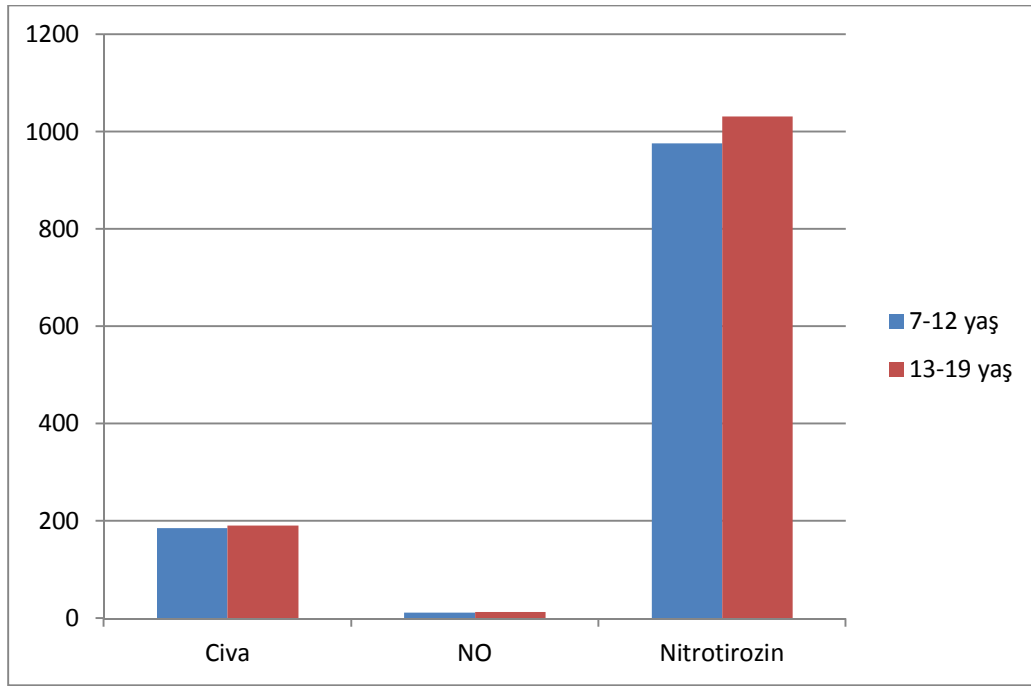
**Tablo 4.9** Hastaların yaş grubuna göre NO düzeyleri

Yaş Grupları	NO düzeyi Ortalama $\pm$ ss ( $\mu\text{mol/litre}$ )	P
7-12 (n=32)	$12,36 \pm 3,20$	0,29
13-19 (n=33)	$13,30 \pm 3,93$	

Hasta grubunda 7-12 yaş aralığında olanların ortalama kan Nitrotirozin düzeyi  $976,65 \pm 119,11$  (**nmol/litre**) iken 13-19 yaş aralığında olanlarda  $1032,42 \pm 135,50$  (**nmol/litre**) olarak bulundu. Nitrotirozin düzeyi bakımından iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,83$ ) (Tablo 4.10, Şekil 4.8).

**Tablo 4.10** Hastaların yaş grubuna göre Nitrotirozin düzeyleri

Yaş Grupları	Nitrotirozin düzeyi Ortalama $\pm$ ss (nmol/litre)	P
7-12 (n=32)	976,65 $\pm$ 119,11	0,83
13-19 (n=33)	1032,42 $\pm$ 135,50	



**Şekil 4.8** Hastaların yaş gruplarına göre civa- NO ve Nitrotirozin düzeyleri

Hasta ve kontrol grubumuzda yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı idi. Fakat yaş gruplarına göre bakıldığında her iki yaş grubunda NO ve Nitrotirozin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Civa, alüminyum ve kurşun gibi toksik metaller; reaktif oksijen ürünlerini (ROS) oluşturarak oksidatif stresi başlatırlar. Yetişkinlerde yapılan birçok çalışmada civanın serbest radikallerin oluşumuna katkıda bulunabileceği ve birçok dokuda oksidatif stresi başlatarak hücrel hasara neden olabileceği gösterilmiştir (178). Civanın özellikle anahtar antioksidan enzimlerin inhibisyonu veya hücre içi antioksidan olan glutatyonun tüketilmesiyle hücrel antioksidan savunma mekanizmalarını bozduğu ileri sürülmüş olup, bunları da ROS üretimini artırarak sağladığı belirtilmiştir. Ağır metaller arasında civa prooksidan etkisi açısından önemli bir metaldir (179-180).

Nitrik oksit organizmanın hemen her yerinde bulunabilen çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik işlemlerde yer alan, biyolojik bir mediatördür (108). NO' in üzerinde yük taşınamaması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması hücreden hücreye kolayca geçmesini sağlar ve taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle radikal molekül olarak da adlandırılabilir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda zararlıyken, NO düşük konsantrasyonlarda önemli fizyolojik olaylarda görev alır. NO hücrelerde peroksinitrit aracılı lipid oksidasyon reaksiyonları oluşturması nedeniyle hem prooksidan ve hem de lipid radikal zincir oluşumuna engel olma kapasitesiyle de antioksidan olduğundan çift yönlü etki gösteren bir moleküldür (131). Ancak kontrolsüz ve aşırı NO sentezi hücreler için zararlıdır. NO bu özellikleri sayesinde ideal bir fizyolojik haberci molekül özelliği kazanmaktadır (104).

NO yüksek miktarda üretildiğinde süperoksit radikali ile reaksiyona girerek peroksinitrite dönüşmekte ve hücrel hasarda önemli rol oynamaktadır (132). Peroksinitrit proteinlerdeki veya serbest haldeki tirozinin fenolik halkasına nitro grubu ekleyerek 3- Nitrotirozini oluşturur. Bu reaksiyon spontan olarak oluşabileceği gibi, geçiş metalleri, SOD, CO<sub>2</sub> ve miyeloperoksidaz tarafından katalize edilir (133-135). Nitrotirozin'in, peroksinitrit oksidasyonunun kararlı son ürünü olması nedeniyle Nitrotirozin ölçümünün NO bağımlı in vivo hasarın tespit edilmesinde kullanışlı bir belirteç olduğu bildirilmektedir (137). 3-NT, normal bireylerin plazma ve dokularında saptanamayacak kadar düşük seviyelerdeyken inflamatuvar ve dejeneratif süreçler gibi artmış NO üretimi ve oksidatif stres ile ilişkili durumlarda anlamlı miktarda artış gösterir .

Nitrotirozin ve nitrik oksit bir çok hücrede bulunmasına rağmen son yıllarda beyin hasarını göstermede etkili bir markerdir. Yapılan bir çalışmada hamile farelere fetal beyin gelişimi sırasında civaya maruz bırakılmış ve nitrerjik aktiviteye bakılmış. Dentate gyrus moleküler katmanı, lacunosum moleküler ve tabaka radiatunda nitrojenik aktivitenin arttığı gözlenmiş (141). 3-nitrotirozinin Ateroskleroz, Multipl Skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve hayvan modellerinde, kistik fibroz, astım, akciğer hastalıkları, miyokardiyal arıza, felç, amiyotrofik lateral skleroz, kronik hepatit C, siroz, diyabette yüksek değerler bildirilmiştir (138,139).

Brezilya' da Moreira ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, civaya maruz bırakılan farelerdeki kardiyovasküler hastalık ve dislipidemi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Aynı çalışmada civaya maruz kalan farelerde kolesterolün yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Bunun da LDL' nin kolesterol taşımasındaki reseptör azlığından değil, düşük yoğunluktaki lipoprotein azalmasından kaynaklandığını göstermişlerdir. Bu azalma karaciğerdeki sentez üzerinden değil de, nefrotoksisiteden kaynaklandığı söylenmiştir. Civaya maruz kalmış farelere verilen Probukol ile hiperkolesterolemi önemli ölçüde azalmıştır. Çalışma sonucunda civa maruziyetinde hiperkolesterolemi geliştiği ve kalp damar hastalıklarının arttığı, yani civanın kardiyotoksik olduğu kanaatine varmışlardır (184). Bizim çalışmamız ise civa maruziyetinde oksidatif hasarı araştırmaya yönelik olup, çalışmamızda civa maruziyetinde nefrotoksisite ve kardiyotoksisite ise değerlendirilmemiştir.

Stacchiotti <sup>185</sup> ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Civa klorürün ( $HgCl_2$ ) nefrotoksik etkisi ve iNOS ile nefrotoksisite arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bu çalışmada sıçanlar gruplara ayrılmış olup, 1. Grup salin, 2. Grup  $HgCl_2$  (3.5 mg / kg), 3. Grup melatonin (5 mg / kg) ve 4. Grup melatonin +  $HgCl_2$ ' ye maruz bırakılmış ve 24 saat sonra stres proteinleri (HSP72, GRP75), MT (Metallothionein), ve iNOS düzeyi bakılmış.  $HgCl_2$  'ye maruz kalan grupta proksimal ve distal tübülde tüm belirteçler yüksek bulunmuş, melatonin +  $HgCl_2$ ' ye maruz kalan grupta GRP75 ve iNOS' un tübüllerde azaldığı bulunmuş, HSP72 ve MT; salin ve sadece melatonine maruz kalanlardan daha yüksek bulunmuş. Tubular hasar ve mitokondriyal morfolometri tedavi öncesi Melatonin tarafından düzeltilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada  $HgCl_2$ ' nin nefrotoksik etkisinin melatonin tarafından tübüllerde stres proteinlerinin ve iNOS'un ekspresyonunun azaltılmasıyla düzeltildiği gösterilmiştir.

Bracci <sup>186</sup> ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada civa zehirlenmesinde timusta L-arginin verilmesi ile NOS aktivitesi arası ilişkiye bakılmıştır. Bu çalışmada timusun inorganik civa için hedef olduğu ve inorganik civa zehirlenmesinde timus fonksiyonlarının bozulduğu ve eşzamanlı L-arginin takviyesi ile kısmen timus fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada fareler yüksek ve düşük doz inorganik civa verilen ve bunlara L-arginin takviyesi yapılan ve yapılmayan gruplara ayrılmış, kontrol grubuna salin verilmiş. Aynı çalışmada thymus ağırlığı ve thymulin, timus fonksiyonları olarak kullanılmıştır. Sadece civaya maruz kalan fareler kontrol grup ile karşılaştırıldığında timusta metal birikimi, azalmış NOS aktivitesi, artmış metalotiyonein ekspresyonu gösterilmiştir. Civa ile birlikte L-arginin verilen her iki grupta timusta organik civa birikiminin azaldığı görülmüştür. Bracci ve arkadaşları bu çalışmada L-arginin verilmesi sonucu, NOS aktivitesinin artıp, NO<sup>-</sup> metalotiyonein etkileşmesiyle nitrozilasyon ve metal salınımına bağlı olarak civa birikiminde azalmaya neden olabileceğini göstermişlerdir.

Zhang <sup>187</sup> ve arkadaşları ise, böbrek yetmezliği molekülü-1 (Kim-1), renal papiller antijen-1 (RPA-1), ve renal papiller antijen-2 (RPA-2) ile uyarılabilir nitrik oksit sintaz (iNOS) ve nitrotirozin arasındaki ilişkiyi saptamak için immünohistokimyasal bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada erkek Sprague-Dawley sıçanları Gentamisin (3 gün boyunca 100 mg / kg / gün s.c.), Civa (0.25 mg/kg iv tek doz), Krom (5 mg/kg iv tek doz)' a maruz bırakılmış ve son dozdan sonra 24 saat ile 72 saat arasında böbrek dokusu incelenmiş. Gentamisin ve Krom'a maruz bırakılan grupta S1-S2 segmentlerinin çoğunda ve daha az oranda böbrek proksimal tübül S3 segmentlerinde Kim-1, RPA-1 ve RPA-2 immunoreaktivitesinde artış bulunmuş, Civaya maruz kalanlarda ise S3 segmentlerinde Kim-1, RPA-1 ve RPA-2 artmış immünoreaktivitesi gösterilmiştir. Bu çalışmada Kim-1, RPA-1 ve RPA-2 'nin ekspresyonundaki artış, hasarlı tübüler epitel hücreleri ile ayrıca iNOS ve nitrotirozin immünoreaktivitesi ile de ilişkili bulunmuş ve bu ilişkinin nefrotoksik ajana maruziyetten sonra hasarlı nefron segmentlerinde iNOS aktivasyonu ile Nitrotirozin salınması sonucu Kim-1, RPA-1 ve RPA-2'nin ekspresyonunun artmasıyla olduğu düşünülmüş olup bunun da peroksinitrit aracılı oksidatif yollar aracılığıyla olduğu gösterilmiştir.

Omanwar <sup>188</sup> ve arkadaşları Wistar farelerini metil civa klorüre maruz bırakmışlardır (5 mg / kg, po). Metil civa klorüre maruziyet asetil koline karşı artmış aortik vazorelaktan yanıtla sonuçlanmıştır. N<sup>o</sup>-nitro-L-arginin metil ester hidroklorür

(L-NAME) varlığında bu yanıt artmıştır. Çalışmada akut metil civa klorüre maruz kalan sıçan aortasında asetilkoline karşı vasküler reaktivitenin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada metil civa klorürün, nitrik oksit sentazı indükleyerek EDHF (Endotel kökenli hiperpolarizan faktörü) yolu etkilemeden NO üretimini arttırdığı gösterilmiştir.

Wiggers<sup>189</sup> ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, düşük doz civaya maruziyetin vasküler reaktiviteyi değiştirdiği ve endotel disfonksiyona neden olduğunu göstermişlerdir. Bunun kısmen NO biyoyararlanımında azalma nedeniyle ROS üretiminin artması sonucu olabileceğini düşünmüşler. Bu veriler, kronik düşük dozlu civa maruziyetinin vasküler fonksiyon üzerinde önemli ve zararlı etkisi olduğunu göstermektedir. NADPH oksidaz vasküler reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana kaynağıdır. Çalışmanın amacı NADPH oksidaz inhibitörü olan apocyninin kronik düşük doz civa intoksikasyonunda vasküler etkileri önleyip önlemeyeceğini göstermek. 3 aylık wistar erkek sıçanlar; intramuskuler salin enjeksiyonu yapılan, civaya maruz kalan, apocynine maruz kalan ve apocynin ve civaya birlikte maruz bırakılan gruba ayrılmış, civaya maruz kalanlarda; fenilefrine karşı artmış vasküler yanıt, asetilkoline karşı endotel bağımlı yanıtta azalma görülmüş, apocynin kısmen bu yanıtı azaltmış ve vasküler yanıtta NO modülasyonu artmıştır. Bu çalışmada civanın, NO biyoyararlanımını azaltarak fenilefrine karşı vasküler cevabı arttırdığı, ROS üretimini ve konstriktör prastonidleri arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada Apocynin ise NADPH oksidaz kaynaklanan zararlı etkilerinden damarı koruduğu ancak prastonidlere karşı etkisiz olduğu bulunmuştur.

Othman<sup>190</sup> ve arkadaşları böbrek ve karaciğer dokularında civa klorid ile uyarılan oksidatif strese berberinin koruyucu rolünü araştırmak için bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada erişkin erkek albino wistar sıçanları 7 gün boyunca 0.4 mg/kg civa klorüre maruz bırakılmış olup, Civa klorürle oluşturulan oksidatif stres: lipid peroksidasyonu, nitrik oksit üretimiyle birlikte glutasyon ve antioksidan enzimlerde azalmayla oluşturulmuş. Civa zehirlenmesi karaciğer enzim aktivitesi, serumdaki üre, kreatinin ve bilirubin düzeyinde artışa neden olmuştur. Aynı çalışmada berberin (izokinolin alkaloid) tedavisiyle (100 mg/kg) NO üretimi ve lipid peroksidasyonu azalırken glutasyon düzeyi artmış ve berberin uygulamasından sonra kontrol grubuna kıyasla antioksidan düzeylerinde artma saptanmıştır. Othman ve ark. Berberinin bu etkilerini karaciğer ve böbrekte Bcl-2 proteinin sentezini arttırarak civa klorürün apopitotik etkisini azaltarak yaptığı düşünmüşlerdir. Bu çalışmada karaciğer ve böbrek



histopatolojileri civa klorürün toksik etkisine karşı berberinin koruyucu etkisini kanıtlamıştır.

Sumathi ve ark.<sup>191</sup> yaptıkları çalışmada erkek vistar ratlarına oral yolla 21 gün boyunca metil civa vermişler. Kontrol grubundaki ratlara ise metil civanın yanı sıra oral yolla Bacopa Maniere extreleri (Hindistan'da alternatif tıpta nöroprotektif olarak kullanılan bir bitkidir) vermişler. Yapılan uygulamalardan sonra sadece metil civa verilen grupta eritrosit SOD, CAT ve GPx aktivitelerinin önemli ölçüde azaldığını saptamışlar. NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ve NO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeylerinin metil civa verildikten sonra yükseldiğini ( bu metabolitlerin serbest radikal hasar belirteci olduğunu ve NO üretiminin oksidatif hasarda etkili olabileceğini düşünmüşler) , Metil civa ile birlikte Bacopa Maniere extreleri verilen grupta ise beyinde metil civaya bağlı oksidatif hasarın azaldığını tespit etmişlerdir.

Harisa ve ark.<sup>192</sup> ise insan eritrositlerini civaya maruz bırakarak yaptıkları çalışmada, civa maruziyeti sonucu nitrit ve NO üretiminin inhiye olduğunu ve L-arginin tedavisiyle eritrositlerin korunduğunu, oksidan-antioksidan dengenin sağlandığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada civanın, nitrit üzerindeki zararlı etkilerini L-argininin kullanılabilirliğini azaltarak ya da NOS intaktivasyonu ile yaptığını düşünmüşlerdir.

Moneim<sup>193</sup>'in yaptığı bir çalışmada civanın oluşturduğu nörotoksisite ve oksidatif hasarda berberin bitkisinin koruyucu olup olmadığı araştırılmıştır. Yetişkin erkek albino sıçanlara 7 gün boyunca HgCl<sub>2</sub> enjekte edilmiş. Bu çalışmada civa maruziyeti sonrası NO üretimi artarak ve antioksidan enzimler azalarak oksidatif stres oluşmuş ancak maruziyet öncesi berberin bitkisi verilenlerde glutasyon artmış olup, NO ve lipid peroksidasyonu azalmıştır.

Karapehlivan<sup>194</sup> ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada farelerde HgCl<sub>2</sub> toksisitesinde omega-3 yağ asidi koruyucu etkisini araştırmışlar. Bu çalışmada Malondialdehit (MDA) düzeyleri, glutasyon, nitrik oksit(NO) ve toplam sialik asit(TSA) düzeylerine bakılmış ve seçilmiş organlarda histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. 28 fare eşit olarak 4 gruba ayrılmış; 1. Gruba; intraperitoneal serum fizyolojik enjekte edilmiş, 2. Gruba; 0.4 mg / kg / gün intraperitoneal civa klorür, 3. Gruba; 0.4 mg / kg / gün civa klorür intraperitoneal ve eş zamanlı subkutan 0,5 g / kg / gün, omega-3 yağlı asidi, 4. Gruba; sadece 0,5 g / kg / gün, omega-3 yağlı asidi yapılmış. Bu çalışmada tüm uygulamalar 7 gün boyunca devam etmiş, Grup 1 ile kıyaslandığında MDA, NO ve

TSA düzeyleri grup 2 de yüksek, grup 3 ve 4 de düşük bulunmuş. GSH düzeyi en yüksek 4. Grupta bulunmuş. Histopatolojik olarak, karaciğer ve böbrekte ciddi dejenerasyon Grup II hayvanlarda gözlenmiştir. Sonuç olarak Karapehlivan ve ark. bu çalışmada omega 3 yağ asitinin farelerde antioksidan sistemi ve akut faz yanıtı iyileştirerek civa klorürle indüklenen toksisiteyi azaltabildiğini göstermişlerdir.

Ulaşabildiğimiz literatürde civaya maruziyet ve NO ve Nitrotirozin düzeyleri arası ilişkiyi gösteren çalışmaların hemen hepsinde NO ve Nitrotirozin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Kim ve ark.<sup>195</sup> nin yaptıkları bir çalışmada ise sıçan makrofaj hücrelerini lipopolisakkarit varlığında ve yokluğunda civa ile muamele etmişler, civanın düşük dozda fare makrofajlarında lipopolisakkaritin indüklediği NO üretimini azalttığını ve konak savunma hücrelerini azaltarak bağışıklığı bozabileceğini tespit etmişlerdir. Ancak Kim ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada civaya maruziyette, kandaki NO düzeylerine değil, makrofajlardaki lipopolisakkaritin indüklediği NO üretimine bakılmıştır.

Bizim çalışmamız, çocuklarda civa toksisitesinin kan oksidatif stres biyomarkırları olan NO ve Nitrotirozin üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmadır. Yaptığımız literatür taramalarında, civa toksisitesi ve oksidatif stres biyomarkırları arasındaki ilişkinin daha çok hayvan çalışmalarında gösterildiğini ve insanlarda az sayıda çalışma yapıldığını saptadık. Biz civa intoksikasyonu tanısı alan çocuklarda NO ve Nitrotirozin düzeylerinin arttığını tespit ettik. Biz yaptığımız çalışmalar sonucunda akut dönemde bu çocuklara antioksidan tedavinin uygulanmasının oksidatif stresi azaltılabileceğini düşündük.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamıza hasta grubu olarak civa zehirlenmesi tanısı alan 65 kişi ve kontrol grubu olarak civa maruziyeti öyküsü olmayan 23 poliklinik hastası alındı. Hastalarımızın cinsiyete göre dağılımına bakıldığında hasta grubunun %64,6'sının kız %35,4'ünün erkek, kontrol grubunun ise % 73,9'unun kız % 26,1'inin erkek oldukları görüldü. Hastalarımızın yaşlarına bakıldığında 7-19 yaşlar arasında oldukları görüldü.

Bizim çalışmamız, çocuklarda civa toksisitesinin kan oksidatif stres biyomarkırları olan NO ve Nitrotirozin üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmadır. Yaptığımız literatür taramalarında, civa toksisitesi ve oksidatif stres biyomarkırları arasındaki ilişkinin daha çok hayvan çalışmalarında gösterildiği, insanlarda az sayıda çalışma yapıldığını saptadık. Biz civa intoksikasyonu tanısı alan çocuklarda NO ve Nitrotirozin düzeylerinin arttığını tespit ettik ve yaptığımız çalışmalar sonucunda akut dönemde bu çocuklara antioksidan tedavinin uygulanmasının oksidatif stresi azaltılabileceğini düşündük.

## KAYNAKLAR

- 1 - Counter SA, Buchanan LA (2004) Mercury exposure in children: Review. *Toxicol and Appl Pharmacol* 198:209-30.
- 2- Cherry D, Lowry L, Velez L ve ark. (2002) Elemental mercury poisoning in a family of seven. *Fam Community Health* 24:1-8
- 3- Tominack R, Weber J, Blume C ve ark. (2002) Elemental mercury as an attractive nuisance: Multiple exposures from a pilfered school supply with severe consequences. *Pediatr Emerg Care* 18:97-100.
- 4- Gordon AT (2004) Short-Term elemental mercury exposures at three arizona schools: public health lessons learned. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:179-87
- 5- Beliles RV. *Metals in Toxicology. The Basic Science of Poisons.* 1975.
- 6- Schutte NP, Knight AL, Jahn O. Mercury and its compounds. In: *Occupational Medicine.* 1994; 549.
- 7- ATSDR,1999. *Toxicology Profile for mercury.* Agency for toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.
- 8- Molin C. Amalgam – Fact and fiction. *Scand J Dent Res.* 1992; 66- 73.
- 9- Horowitz Y, Greenberg D, Ling G, Lifshitz M. Acrodynia: a case report of two siblings. *Arch Dis Child.* 2002; 453.
- 10- Nakayama H, Shono M, Hada S. Mercury exanthem. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 137- 39.
- 11- Fisher JF, Amler SN. Mercury exposure: Evaluation and intervention the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and the treatment of putative mercury poisoning. *NeuroToxicology.* 2005; 691- 99.
- 12- Ngim CH, Foo SC, Boey KW, et al. Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. *British Journal of Industrial Medicine.* 1992; 782- 90.
- 13- Bayrakçı B. Kronik zehirlenmeler. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2001; 431- 49.
- 14- Langford NJ, Ferner R. Toxicity of mercury. *Journal of Human Hypertension.* 1999; 651- 56.

- 15- The Karen Wetterhahn story- University of Bristol web page documenting her death, retrieved December 9th 2006.
- 16- Oken E, Wright RO, Kleinman KP, et al. Maternal Fish Consumption, Hair Mercury and Infant Cognition in a U. S. Cohort. *Environmental Health Perspectives*. 2005; 1376-80.
- 17- Önal B. Restoratif Dişhekimliğinde Maddeler Bilgisi. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları. 2001; 15.
- 18- Clarkson TW. Human Toxicology of Mercury. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1998; 303-17.
- 19- World Health Organization Regional Office for Europe. Mercury Air Quality Guidelines. 2000; 1-15.
- 20- Cafer Özkul. İzmit (Kocaeli) civarında endüstrileşmenin toprak ağır metal derişimine etkisi. *Uygulamalı Yerbilimleri*. 2008; 1-9.
- 21- Sonçağ A, Yurdakök K. İntrauterin toksik ağır metal etkilenimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2010; 145- 58 .
- 22- Langan DC, Fan PL, Hoos AA. The use of mercury in dentistry. A critical review of the recent literature. 1987; 867- 80.
- 23- WHO. Elemental Mercury And Inorganic Mercury Compounds: Human Health Aspects. Concise International Chemical Assessment Document. 2003.
- 24- Enwonwu CO. Potential health hazard of use of mercury in dentistry. 1987; 257- 74.
- 25- Cherian MG, Hursch JB, Clarkson TW, Allen J. Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Arch Environ Health*. 1978; 109- 14.
- 26- Störtebecker P. Dental significance of pathways for dissemination from infectious foci. 1967; 301- 11.
- 27- Störtebecker P. Mercury poisoning from dental amalgam through a direct nose-brain transport. *The Lancet*. 1989; 1207.
- 28- Clarkson TW. Mercury. *Annu Rev Public*. 1983; 375-80.
- 29- Chan CH, Soo MT, Lee RS. Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents. *Pediatrics international*. 2007; 80-87.

- 30- Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environmental Research*. 2002; 185- 89.
- 31- Jones DE. Mercury- A review of the literature. *Br Dent J*. 1978; 145- 48.
- 32- McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, et al. Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age. *Environmental Health Perspectives*. 2004; 1165-71.
- 33- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Hair Analysis Panel Discussion. 2001.
- 34- Dolbec J, Mergler D, Larribe F, et al. Sequential analysis of hair mercury levels in relation to fish diet of an Amazonian population, Brazil. *The Science of the Total Environment*. 2001; 87-97.
- 35- Berglund M, Lind B, Björnberg KA, et al. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers. *Environmental Health*. 2005; 20.
- 36- Abraha HD, Noble PL, Nicolaides KH, Sherwood RA. Maternal serum S100 protein in normal and Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. 1999; 3346.
- 37- Nordenhäll K, Dock L, Vahter M. Transplacental and lactational exposure to mercury in hamster pups after maternal administration of methyl mercury in late gestation. *Pharmacology & Toxicology*. 1995; 130- 35.
- 38- Eames WB, Gaspar JD, Mohler HC. The mercury enigma in dentistry. *JADA*. 1976; 1199-1203.
- 39- Krause C, Babisch W, Becker K, et al. Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring Deskription der Spurenelemente enthalte in blut und der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. *Clin Oral Invest*. 2000; 206-11.
- 40- Ekstrand J, Björkman L, Edlund C, Sandborgh-Englund G. Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amalgam. *Eur J Oral Sci*. 1998; 678- 86.
- 41- Eley BM. The future of dental amalgam mercury exposure hazards and risk assessment. *Br Dent J*. 1997; 373- 81.

- 42- Lichtenberg H. Mercury vapour in the oral cavity in relation to number of amalgam. [http://www.Lichtenberg.dk/mercury vapour in the oral cavit.](http://www.Lichtenberg.dk/mercury_vapour_in_the_oral_cavit)
- 43- Uslu İ, Gökmeşe F. Termik santral kaynaklı civa kirliliği. 2009; 24-28.
- 44- Huggins HA, Levy TE. Cerebrospinal fluid protein changes in multiple sclerosis after dental amalgam removal. *Altern Med Rev.* 1998; 295-300.
- 45- Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao Y, Vance DE. Regional brain trace element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology.* 1988; 1- 7.
- 46- Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism a novel form of mercury poisoning. *Medical Hypotheses.* 2001; 56:462-71.
- 47- Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B. Mercury and autism accelerating evidence. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005; 439-46.
- 48- Hendry WF, Hern RP, Cole PJ. Was Young's syndrome caused by mercury exposure in childhood. *BMJ.* 1993; 1579-82.
- 49- Steffek AJ, Clayton R, Siew C, Verrusio AC. Effects of elementary mercury vapor exposure on pregnant Sprague-Dawley rats. *J Dent Res.* 1987; 239.
- 50- Bakir F, Damluji SF, Amin L, et al. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science.* 1973; 230-41.
- 51- Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL. Maternal-fetal distribution of mercury released from dental amalgam fillings. *Am J Physiol.* 1990; 939- 45.
- 52- International Agency on Research of Cancer (IARC). IARC Cancer Database. 2003.
- 53- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, et al. Comparison of renal function and psychomotor performance in workers to elemental mercury. *Int Arch Occup Environ Health.* 1982; 77-93.
- 54- . Etzel RA. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatric Environmental Health American Academy of Pediatrics.* 2003; 249-66.
- 55- Clarkson TW, Magoş L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med.* 2003; 1731.
- 56- Inorganic mercury. World Health Organization, Geneva. 1991.

- 57- Sallsten G, Barregard L, Osterberg T. Tooth grinding among wearers of amalgam fillings--a cause of high mercury release. *Lakartidningen*. 1991; 232.
- 58- Becker CG, Becker EL, Maher JF, Schreiner GE. Nephrotic syndrome after contact with mercury. *Arch Intern Med*. 1962; 178.
- 59- Elinder CG, Friberg L, Nordberg GF, et al. Biological monitoring of metals. WHO. 1994; 1.
- 60- Ronchetti R, Zuurbier M, Jesenak M, et al. Children's health and mercury exposure. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 36.
- 61- Sällsten G, Barregård L, Järholm B. Mercury in the Swedish chloralkali industry an evaluation of the exposure and preventive measures over 40 years. *Ann Occup Hyg*. 1990; 205.
- 62- Güngör O. Anne ve kordon kanında kadmiyum , civa , kurşun seviyeleri ve bunlara etki eden faktörler. *Tıpta uzmanlık tezi*. 2011; 6.
- 63- Liang YX, Sun RK, Chen ZQ, Li LH. Psychological effects of low exposure to mercury vapor. *Environmental Research*. 1993; 320-27.
- 64- Fischbach FT. *A manual of laboratory and diagnostic testing*. Philadelphia J.B. Lippincott Company. 1992; 214- 16.
- 65- T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. 2007; 227- 32.
- 66- Nielsen JB, Andersen O. Effect of four thiol-containing chelators on disposition of orally administered mercuric chloride. *Hum Exp Toxicol* 1991; 423-30.
- 67- Lewis R. Occupational Exposures Metals. *Current Occupational and Environmental Medicine*. 2003; 429- 59.
- 68- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Metals and Related Compounds. *Ellenhorn' s Medical Toxicology*. 1997; 1532- 613.
- 69- Klasco RK. Mercury, Organic, Inorganic, Metallic Management – Treatment-Protocol. *Thomson Micromedex*. 2005; 125.
- 70- Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS. Respiratory Failure and Death Following Acute Inhalation of Mercury Vapor. *Chest*. 1991; 185- 90.



- 71- Kosnett MJ. Mercury Poisoning and Drug Overdose. Lange Medical Books. 2004; 254- 57.
- 72- Gazzolo D, Bruschetini M, Lituania M, Serra G, Bonacci W, Michetti F. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. Clin Chem. 2001; 1836- 38.
- 73- Mercury and vaccines (thimerosal). Centers for Disease Control and Prevention. 2007.
- 74- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. Ann Intern. Med. 1994; 120: 227-37.
- 75- Serafini, M. and Del Rio, D. 2004. Understanding the Association Between Dietary Antioxidants, Redox Status and Disease: Is the Total Antioxidant Capacity the Right Tool?. Redox Report, 9 (3), 145-152.
- 76- Hermes-Lima, M. and Zenteno-Savin, T., 2002. Animal Response to Drastic Changes in Oxygen Availability and Physiological Oxidative Stress. Comp. Biochem. Physiol. Part C, 133, 537–556.
- 77- Song, O., 2004. Oxidative Stress: A Theoretical Model or Biological Reality?. C. R. Biologies., 327, 649-662.
- 78- Nordberg, J. and Arner, E.S.J., 2001. Reactive Oxygen Species, Antioxidants, and the Mammalian Thioredoxin System. Free Radical Biol. Med., 31, 1287– 1312.
- 79- Janssen YMW, Houten BV, Borm PJA, Mossman BT: Biology of disease, cell and tissue responses to oxidative damage. Lab. Invest., 1993; 69: 261-274.
- 80- Özdem SS, Sadan G: Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. Akdeniz Ü. Tıp Fak. Derg., 1994; 11:63-71.
- 81- Sinclair AJ, Barnett AH, Junec J: Free radicals and antioxidant systems in health and disease. British J. Hosp. Med., 1990; 43:334-344
- 82- Yagi K: Lipid peroxidase and related radicals in clinical medicine. (in) Free Radicals in Diagnostic Medicine. D Armstrong (Editor), pp. 1994 17-27.
- 83- Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafarjet K: Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. Comp. Biochem. Physiol. C, 2003; 135:331-336

- 84- Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A: Pesticides and oxidative stress : a review. *Med. Sci. Monit.*, 2004; 10:141-147.
- 85- Cochran CG: Cellular injury by oxidants. *Am. J. Med.*, 1991; 92:235-305.
- 86- Aslan R, Şekeroğlu R, Bayroğlu F: Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg* 1995; 2:137-142.
- 87- Yerer MB, Aydoğan S: Oksidatif stres ve antioksidanlar. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2000; 9(1):49-53.
- 88- Fridovich, I., 1975. Superoxide Dismutase. *Ann. Rev. Biochem.*, 44, 147-159.
- 89- Halliwell, B. 1999. Antioxidant Defence Mechanisms: From the Beginning to the end (of the beginning). *Free Radic. Res.*, 31, 261-272.
- 90- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C., 1990. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease. *Methods Enzymol.*, 280, 1-85.
- 91- Sies, H., 1991. Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application. *Am. J. Med.*, 91 (suppl 3C), 31-38.
- 92- Yurdakul, Z. 2004. Oksijen ve Canlılar. <http://www.biyokimya.8m.net/oksijen.html>.
- 93- Bast, A., Haenen, G.R.M.M. and Doelman, C.J.A., 1991. Oxidants and Antioxidants: State of the Art. *Am. J. Med.*, 91, Suppl., 3C, 2-13.
- 94- Cheeseman, K.H. and Slater, T.F., 1993. An Introduction to Free Radical Biochemistry. *Br. Med. Bull.*, Jul; 49(3), 481-93.
- 95- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C., 1984. Oxygen Toxicity, Oxygen Radicals, Transition Metals and Disease. *Biochem. J.*, 219, 1-14.
- 96- Winterbourn, C.C., 1995. Toxicity of Iron and Hydrogen Peroxide: The Fenton Reaction. *Toxicol. Lett.*, 82-83, 969-974.
- 97- Deaton C.M. and Marlin D.J., 2003. Exercise-Associated Oxidative Stress, *Clin. Tech. Equine Pract*, Vol 2, No 3, 278-291.

- 98- Rhee, S.G., 1999. Redox Signaling: Hydrogen Peroxide as Intracellular Messenger. *Exp. Mol. Med.*, 31, 53-59.
- 99- Wickens, A.P., 2001. Ageing and Free Radical Theory. *Respiration Physiology*, 128, 379–391.
- 100- Fantel, A.G., 1996. Reactive Oxygen Species in Developmental Toxicity: Review and Hypothesis. *Teratology*, 53, 96–217.
- 101- Betteridge, D.J., 2000. What is Oxidative Stress? *Metabolism*, 49, 3–8.
- 102-Cross, C. E., Halliwell, B., Borish, E., Pryor, W., Ames, B N., Saul, R., MC Cord, J.M. and Harman, D., 1987. Oxygen Radicals and Human Disease. *Ann. Intern.Med.*, 107, 526- 545.
- 103-Ames, B.N., Shigenaga, M.K. and Hagen, T.M., 1993. Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases of Aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Sep 1; 90(17), 7915-7922.
- 104- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
- 105- Geller DA and Billiar TR Molecular biology of nitric oxide synthases, *Cancer Metastasis Rev*, 1998;17(1):7-23.
- 106- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*1987; 84: 9265-9.
- 107- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
- 108- Lucas L, Soriano FG and Szabó C Biology of nitric oxide signaling, *Crit Care Med.*, 2000; 28(4 Suppl):37-52
- 109-Star RA. Nitric oxide. *Am J Med Sci (USA)*. 1993;306(5):348- 58
- 110- Tayeh MA, Marletta MA. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite and nitrate: Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. *J Biol Chem*. 1989; 264:19654-8.

- 111- Mc Donald Dm, Alp NJ, Channon KM. Functional comparison of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphic variants in human endothelial synthase. *Pharmacogenetics*. 2004; 14(12): 831-9.
- 112- Powell JT, Higman DJ. Smoking, nitric oxide and the endothelium. *Br J Surg*. 1994; 81: 785-7.
- 113-Alvarez R, Gonzalez P, Batalla A, Reguero JA, Cubero G, Hevia S, Cortina A, Merino E, Gonzalez I, Alvarez V, Coto E. Association between the NOS3 (2786 T/C) and the ACE (I/D) DNA Genotypes and Early Coronary Artery Disease. *J Biol Chem*. 2001; 5: 343-8.
- 114- Güneş HV. *Moleküler Hücre Biyolojisi*. Eskişehir, Kaan Kitabevi, 2003:70-5
- 115- Marin J and Rodríguez-Martínez MA Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions, *Pharmacol Ther.*, 1997;75(2):111-34.
- 116- Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003;199(1):8-17.
- 117- Juan PC, Gianpiero LC, Leonelo EB, Liam S, Steve EH, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase gene Polymorphism and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*, 2006; 164: 921-35.
- 118- Cannon RO 3rd. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998; 44(8):1809-19.
- 119- Sessa WC. Regulation of endothelial derived nitric oxide in health and disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100 Suppl 1:15-8.
- 120- Crabos M, Coste P, Paccalin M, Tariosse L, Daret D, Besse P, Bonoron-Adele S. Reduced basal NO-mediated dilation and decreased endothelial NO-synthase expression in coronary vessels of spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29(1):55- 65.
- 121- Karataş Y. Endotel ve Nitrik oksit (NO). Şan M (Editör). 5000. İstanbul: Printaş Basım; 2005. P.33-50.

- 122- Türköz Y., Özerol E. Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. *Journal of Turgut Özal Medical Center.* 4(4): 453-461, 1997.
- 123- Kılınç A., Kılınç K. Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. *Palme Yayıncılık, Ankara,* s. 1-120, 2003.
- 124- Sugita H., Fujimoto M., Yasukawa T., Shimizu T., Sugita M., Yasuhara S., Martyn J.A.J., Kaneki M. Inducible nitric-oxide synthase and NO donor induce insulin receptor substrate-1 degradation in skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 280(14): 14203–14211, 2005.
- 125- Giraldez R.R., Panda A., Xia Y., Sanders S.P., Zweier J.L. Decreased nitric oxide synthase activity causes impaired endothelium-dependent relaxation in the postischemic heart. *J Biol Chem.* 272 (34): 21420-21426, 1997.
- 126- Katz S.D., Khan T., Zeballos G.A., Mathew L., Potharlanka P., Knecht M., Whelan J. Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 99: 2113-2117, 1999.
- 127- Zhang L., Looney C.G., Qi W.N., Chen L.E., Seaber A.V., Stamler J.S., Urbaniak J.R. Reperfusion injury is reduced in skeletal muscle by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *J Appl Physiol.* 94: 1473-1478, 2003.
- 128- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev;* 1991;43:109-142.
- 129- Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Foeseb J;*61992;3051-3064
- 130-Stefanovic-Racic MS, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. *Arthritis Rheum;* 1993;36:1036-44.
- 131- Li JM, Shah AM. (2004) Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 287:R1014-30.

- 132- Xu J, He L, Ahmed SH, Chen SW, Goldberg MP, Beckman JS, Hsu CY. (2000) Oxygen-glucose deprivation induces inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine expression in cerebral endothelial cells. *Stroke*. 31:1744-51.
- 133-Demiryurek AT, Cakici I, Kanzik I. Peroxynitrite: A putative cytotoxin. *Pharmacol Toxicol* 1998;82:113-7.
- 134-Sampson JB, Rosen H, Beckman JS. Peroxynitrite-dependent tyrosine nitration catalyzed by superoxide dismutase, myeloperoxidase, and horseradish peroxidase. *Methods Enzymol* 1996;269:210-8.
- 135-Royall JA, Beckman JS, Kooy NW. Peroxynitrite and other nitric oxide-derived oxidants. In: Zapol WM, Bloch KD, editors, *Nitric Oxide and the Lung*, New York, Marcel Dekker Inc., 1997, pp.223-46.
- 136-Eiserich JP, Cross CE, Jones AD, Halliwell B, van der Vliet A. Formation of nitrating and chlorinating species by reaction of nitrite with hypochlorous acid: A novel mechanism for nitric oxide-mediated protein modification. *J Biol Chem* 1996;271:19199-208.
- 137- Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpafla J Med* 2004; 35: 83-9.
- 138- Ahsan H. 3-Nitrotyrosine: A biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmunogenic conditions. *Hum Immunol*. 2013 Oct;74(10):1392-9. doi: 10.1016/j.humimm.2013.06.009. Epub 2013 Jun 15.
- 139- Janice AR., Gaelwyn BDJ, Norman AL, et al; Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46:1031-1036
- 140-Serebrovasküler Hastalıklarda S-100 Protein, Nöron Spesifik Enolaz Düzeylerinin Nörolojik Defisit ve Prognozla İlişkisi. Dr. Ali Akçiçek, Uzmanlık Tezi, 2008, Dicle Üniversitesi; 46-87
- 141-Maia Cdo S, Ferreira VM, Kahwage RL, do Amaral MN, Serra RB, Noro dos Santos S, do Nascimento JL, Rodrigues LG, Trévia N, Diniz CW., *Acta*

- Histochem. Adult brain nitregeric activity after concomitant prenatal exposure to ethanol and methyl mercury.2010 Nov;112(6):583-91. Epub 2009 Sep 12.)
- 142- Kehrer, J.P., 1993. Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. Crit. Rev. Toxicol., 23, 21–48.
- 143- Kappus, H., 1987. A Survey of Chemicals Inducing Lipid Peroxidation in Biological systems. Chem. Phys. Lipids, 45, 105–115.
- 144- Mohammad, A., Akram, R., Shahin, S., Shekoufeh, N. and Ali, R., 2004. Pesticides and Oxidative Stress: A Review. Med. Sci. Moni, 10(6), 141-147.
- 145- Oruç Özcan, E., Sevgiler, Y. and Uner, N., 2004. Tissue-specific Oxidative Stress Responces in Fish Exposed to 2,4-D and Azinphosmethyl. Comp. Biochem. Physiol., Part C, 137, 43-51.
- 146- Akkuş, I., 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, 38, Kuzucular Ofset, Konya-Türkiye.
- 147- Özkan, A. and Fışkın, K., 2004. Free Radicals, Carcinogenesis and Antioxidant Enzymes. Tr. J. Hem. Oncol., 14, 52-60.
- 148- Vaca, C.E., Wilhelm, J. and Harms-Ringdahl, M., 1987. Interactions of Lipid Peroxidation Products with DNA. A review. Mutat. Res., 195, 137– 149.
- 149- Freeman, B.A. and CRAPO, J.D., 1982. Free Radicals and Tissue Injury. Lab. Invest., 47, 412-426.
- 150- Weiss, S.J. and Lobuglio, A.F., 1982. Phagocyte-Generated Oxgen Metabolites and Cellular Injury. Lab. Inves., 47, 5–18.
- 151-Kavas, G.Ö., 1989. Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri, 9, 1-8.
- 152- Erenel, G., Erbaş, D. ve Arıcıoğlu, A., 1992. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. Gazi Tıp Derg., 3, 243-250.
- 153- Sinclair, A.J., Barnett, A.H. and Junec, J., 1990. Free Radicals and Antioxidant Systems in Health and Disease. Brit. J. Hos. Med., 43, 334-344.

- 154- Moslen, M.T., 1994. Reactive Oxygen Species in Normal Physiology, Cell Injury and Phagocytosis: In Free Radicals in Diagnostic Medicine. A systems Approach to Laboratory Technology, Clinical Correlations, and Antioxidant Therapy, Armstrong, D. (ed.), pp. 17-27. Plenum Pres, New York.
- 155- Rice-Evans, C.A., Diplock, A.T. and Symons, M.C.R., 1991. Techniques in Free Radicals Research. Elsevier, Amsterdam, vol 22. (14p) pp.1-278.
- 156- Brantley, R.E., 1993. The Mechanism of Autoxidation of Myoglobin. *J. Biol. Chem.*, 268, 6995–7010.
- 157- Shacter, E., 2000. Protein Oxidative Damage. *Methods Enzymol.* 319, 428-436.
- 158- Thornalley, P.J. and Vasak M., 1985. Possible Role of Metallothionein in Protection against Radiation-Induced Oxidative Stress: Kinetics and Mechanism of Its Reaction with Superoxide and Hydroxyl Radicals, *Biochem. Biophys. Acta.*, 827, 35–44.
- 159- Marnett, L.J., 2000. Oxyradicals and DNA Damage. *Carcinogenesis*, 21, 361- 370.
- 160- Mates, J.M., Perez-Gomez, C. and Nunez De Castro, I., 1999. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin. Biochem.*, 32, 595-603.
- 161- Gümrükçüoğlu, A. Serbest Radikaller. Erişim: [genetikbilimi.com/gen/serbest\\_radikaller](http://genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller) 28.01.2009
- 162- Thomas, M., 1995. The Role of Free Radicals and Antioxidants: How do We Know that they are Working. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 35 (1), 21-39.
- 163- Mates, J.M., 2000. Effects of Antioxidant Enzymes in the Molecular Control of Reactive Oxygen Species Toxicology. *Toxicology*, 153, 83-104.
- 164- Urso, M.L. and Clarkson, P.M., 2003. Oxidative Stress, Exercise, and Antioxidant Supplementation. *Toxicology*, 189, 41–54.
- 165- Mruk, D.D., Silvestrini, B., Meng-Yun, M.O. and Cheng, C.Y., 2002. Antioxidant Superoxide Dismutase -a Review: Its Function, Regulation in the Testis, and Role in Male Fertility. *Contraception*, 65, 305-311.



- 166- Winston, G.W., 1991. Oxidants and Antioxidants in Aquatic Animals. *Comp. Biochem. Physiol.*, 100C, 173–176.
- 167- Murray, R.K., Mayes, P.A., Granner, D.K. and Radwell, V.W., 1993. Harper'in Biyokimyası. Çevirenler: Prof. Dr. Gülriz Mentec, Prof.Dr. Biltan Ersöz. Baris Kitabevi.
- 168- Blokhina, O., Virolainen, E. and Fagerstedt, K.V., 2003. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: A Review. *Ann. Bot.*, 91, 179–194.
- 169- Aydın, A., Sayal, A. ve İşimer, A., 2001. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ayın Kitabı.
- 170-Moscone, D., 1988. Determination of Superoxide Dismutase Activity with an Electrochemical Oxygen Probe. *Analytica Chimica Acta.*, 211, 195-204.
- 171- Fridovich 2001. Oxidative Stress. *Encyclopedia of Life Sciences*, Nature Publishing Group, www.els.com, 1-5.
- 172- Paglia DE, Valentina WN: Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70:158-169.
- 173- Fantone JC, Ward PA: Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982; 107:397-418.
- 174- Aebi H: Catalase In: Bergmayer HU. *Methods of enzymatic analysis*. Academic Pres, 1974; 2:673-684
- 175- Veris H: Vitamin E Research Summary: Vit E'nin insanlarda etkinliğinin genel değerlendirilmesi. Ocak 1994; 1-15.
- 176- Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91(3C):14-22.
- 177- Stohs SJ, Bagchi D: Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biol Med* 1995; 18:321-336.
- 178- Klein CB, Frenkel K, Costa M: The role of oxidative processes in metal carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 1991; 4:592-604.

- 179- Trachtenberg IM: Chronic effects of mercury on organisms. Transl from Russian. U.S. Dept of Health, education and Welfare DHWE Publ 1974 'alınmıştır'
- Hanson M, Pleva J. The dental amalgam issue. A review. *Experientia* 1991; 47:9-22.
- 180- Ariza ME, Bijur GN, Williams MV: Lead and mercury mutagenesis: Role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, superoxide dismutase and xanthine oxidase. *Environ Mol Mutagen* 1998; 31:352-361.
- 181- Maracine M, Segner H: Cytotoxicity of metals in isolated fish cells: importance of the cellular glutathione status. *Comp Biochem Physiol* 1988; A120:83-88
- 182- Elia AC, Galarini R, Taticchi MI, Dörr AJM, Mantilacci L: Antioxidant responses and bioaccumulation in *Ictalurus melas* under mercury exposure. *Ecotoxicol Environ Safety* 2003; 55:162-167
- 183- Cantoni O, Christie NT, Swann A, Drath DB, Costa M: Mechanism of HgCl<sub>2</sub> cytotoxicity in cultured mammalian cells. *Mol Pharmacol* 1984; 26:360-368.
- 184- Moreira EL, Oliveira J, Dutra MF, et al. Does methylmercury-induced hypercholesterolemia play a causal role in its neurotoxicity and cardiovascular disease. *Toxicol Sci.* 2012; 373- 82.
- 185- Stacchiotti A, Ricci F, Rezzani R, Volti GL, Borsani E, Lavazza A, Bianchi R, Rodella RF: Tubular Stress Proteins and Nitric Oxide Synthase Expression in Rat Kidney Exposed to Mercuric Chloride and Melatonin. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2006; 55: 1149–1157
- 186- Bracci M, Tomasetti M, Malavolta M, Bonacucina V, Mocchegiani E, Santarelli L: L-arginine Reduces Mercury Accumulation in Thymus of Mercury-exposed Mice: Role of Nitric Oxide Synthase Activity and Metallothioneins. *Industrial Health* 2008, 46, 567–574
- 187- Zhang J, Brown RP, Shaw M, Vaidya VS, Zhou Y, Espandiari P, Sadrieh N, Stratmeyer M, Keenan J, Kilty CG, Bonventre JV, Goering PL, Immunolocalization of Kim-1, RPA-1, and RPA-2 in Kidney of Gentamicin-, Mercury-, or Chromium-Treated Rats: Relationship to Renal Distributions of iNOS and Nitrotyrosine. *Toxicol Pathol.* 2008 ; 36(3): 397–409
- 188- Omanwar S, Saidullah B, Ravi K, Fahim M, Modulation of Vasodilator Response via the Nitric Oxide Pathway after Acute Methyl Mercury Chloride Exposure in

Rats. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2013, Article ID 530603, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/530603>

- 189- Wiggers GA, Peçanha FM, Briones AM, Perez-Giron JV, Miguel M, Vassallo DV, Cachofeiro V, Alonso MJ, Salaices M, Low mercury concentrations cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1033–H1043, 2008.
- 190- Othman MS, Safwat G, Aboulkhair M, Moneim A, The potential effect of berberine in mercury-induced hepatorenal toxicity in albino rats. *Food and Chemical Toxicology* 69 (2014) 175–181
- 191- Sumathi T, Shobana C, Christinal J, Anusha C: Protective effect of Bacopa monniera on methyl mercury-induced oxidative stress in cerebellum of rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2012; 32(6):979-87.
- 192- Harisa GI, Mariee AD, Abo-Salem OM, Attiaa SM: Erythrocyte Nitric Oxide Synthase as a Surrogate Marker for Mercury-Induced Vascular Damage: The Modulatory Effects of Naringin.
- 193- Moneim AEA: The neuroprotective effect of berberine in mercury-induced neurotoxicity in rats. *Metab Brain Dis* (2015) 30:935–942
- 194- Karapehlivan M, Ogun M, Kaya I, Ozen H, Deveci HA, Karaman M, Protective effect of omega-3 fatty acid against mercury chloride intoxication in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 28 (2014) 94– 99
- 195- Kim SH, Johnson VJ, Sharma RP: Mercury inhibits nitric oxide production but activates proinflammatory cytokine expression in murine macrophage: differential modulation of NF- $\kappa$ B and p38 MAPK signaling pathways. *Nitric Oxide* 7 (2002) 67–74

## ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<a href="#">Şekil 2.1. Canlılarda biyomagnifikasyonla ağır metal birikimi</a> .....	- 6 -
<a href="#">Şekil 2.2. Civanın vücuttaki metabolizması</a> .....	- 9 -
<a href="#">Şekil 2.3. Küresel civa salınımı</a> .....	- 11 -
<a href="#">Şekil 2.4. NO' nun L-Argininden NOS geni tarafından sentezi</a> .....	-23 -
<a href="#">Şekil 2.5. NO' nun etki mekanizması</a> .....	-24 -
<a href="#">Şekil 2.6. NO' nun sentezi</a> .....	-25 -
<a href="#">Şekil 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri</a> .....	-40 -
<a href="#">Şekil 4.2. Çalışma gruplarının yaşları</a> .....	-41 -
<a href="#">Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki NO düzeyleri</a> .....	-42 -
<a href="#">Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki Nitrotirozin düzeyi</a> .....	-43 -
<a href="#">Şekil 4.5. Hasta grubundaki cinsiyete göre civa düzeyleri</a> .....	-44 -
<a href="#">Şekil 4.6. Hasta grubundaki cinsiyete göre NO düzeyleri</a> .....	-45 -
<a href="#">Şekil 4.7. Hasta grubundaki cinsiyete göre Nitrotirozin düzeyleri</a> .....	-46 -
<a href="#">Şekil 4.8. Hastaların yaş gruplarına göre civa- NO ve Nitrotirozin düzeyleri</a> .....	-48 -

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

Tablo 2.1. Civa bileşiklerinin alınan tahmini ortalama günlük değerleri.....	- 7 -
Tablo 2.2. Ortam havasındaki civa için eşik değerler .....	- 11 -
Tablo 2.3. Civa içeren gıdaların tüketimi sonucu görülen bazı zehirlenme olayları .	- 15 -
Tablo 2.4. Nitrojenin oksitlenmiş türleri .....	-22 -
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri .....	-40 -
Tablo 4.2. Çalışma gruplarının yaşları .....	-41 -
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki NO düzeyleri .....	-42 -
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki Nitrotirozin düzeyleri.....	-43 -
Tablo 4.5. Hasta grubundaki cinsiyete göre civa düzeyleri.....	-44 -
Tablo 4.6. Hasta grubundaki cinsiyete göre NO düzeyleri.....	-45 -
Tablo 4.7. Hasta grubundaki cinsiyete göre Nitrotirozin düzeyleri.....	-46 -
Tablo 4.8. Hastaların yaş grubuna göre civa düzeyleri .....	-47 -
Tablo 4.9. Hastaların yaş grubuna göre NO düzeyleri.....	-47 -
Tablo 4.10. Hastaların yaş grubuna göre Nitrotirozin düzeyleri.....	-48 -

## ÖZGEÇMİŞ





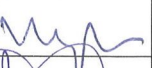

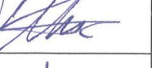
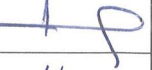


1987 yılında Kahramanmaraş' da doğdum. İlköğrenimi Payas Kanuni İlkokulu ve orta öğrenimimi Dört Yol Süleyman Demirel Anadolu Lisesinde, liseyi Kahramanmaraş Çukurova Elektrik Anadolu Lisesinde okudum. Yüksek öğrenimimi 2004-2008 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesin ve 2008-2010 yılları arasında KSÜ Tıp Fakültesinde tamamladım. 2011 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında uzmanlık eğitimi hakkı kazandım. 2016 yılında uzmanlık eğitimimi tamamladım.



**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.02.2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2014/01-07	Tarih: 14.04.2014				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıyla katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa ÇELİK Üye	Tıbbi Biyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)									

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Akut Civa İntoksikasyonunda Serum Nitrotirozin ve Nitrik Oksit Düzeylerinin Saptanması ”		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	07		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Cengiz DİLBER		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D		
	DESTEKLEYİCİ	Sorumlu Araştırmacı		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>